

2m11.2661.10

Université de Montréal

**Épidémiologie du virus varicelle-zoster et analyse des critères décisionnels en vue
de l'utilisation d'un vaccin contre la varicelle au Québec**

par

Yves Robert m.d.

Département de médecine sociale et préventive
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M. Sc.)
en sciences biomédicales (Épidémiologie clinique)

Juin 1998

Copyright Yves Robert, 1998



W
4
058
1998
V.103

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

Épidémiologie du virus varicelle-zoster et analyse des critères décisionnels en vue de
l'utilisation d'un vaccin contre la varicelle au Québec

présenté par:

Yves Robert m.d.

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Raynald Pineault
Président du jury

.....

Slobodan Ducic
Directeur de recherche

.....

Julio Soto
Membre du jury

.....

Mémoire accepté le: 28.10.1998

Sommaire

Objectifs:

1-Décrire les principaux paramètres épidémiologiques de la varicelle et du zona dans la population québécoise à partir des données d'hospitalisation.

2-Discuter de la situation épidémiologique de la varicelle et du zona observée au Québec par rapport à celle décrite dans la littérature et critiquer les scénarios d'utilisation d'un vaccin contre la varicelle dans le cadre d'un programme de santé publique en tenant compte de cette situation.

Méthodologie:

La comparaison des données attendues calculées par l'application des données d'incidence et de morbidité décrites dans les études américaines et européennes à la population québécoise et des données d'hospitalisation fournies par le fichier centralisé MED-ECHO observées entre 1991 et 1995 au Québec permettra d'établir si la situation épidémiologique de la varicelle et du zona a Québec diffère de celle des autres pays occidentaux. Si elle ne diffère pas, il sera possible de proposer des scénarios d'utilisation d'un vaccin contre la varicelle.

Résultats:

1-La varicelle

De 1991 à 1995, 1520 patients atteints de varicelle ont été hospitalisés au Québec, avec une moyenne annuelle de 304 cas. Les deux tiers (67,5%) des hospitalisations sont survenues avant l'âge de 10 ans. Le taux d'hospitalisation au Québec est de 4,4/100 000 personnes-années, et assez stable d'une région à l'autre. Deux tiers des hospitalisations pour varicelle surviennent en hiver et au printemps, suivant en cela l'épidémiologie de la maladie. Le nombre annuel estimé de cas de varicelle se situerait globalement entre 75 000

et 103 000 cas, soit environ la cohorte de naissance annuelle. Le taux d'incidence se situerait entre 1223 et 2079 personnes-années.

2- Le zona

De 1991 à 1995, 8569 hospitalisations pour zona ont eu lieu au Québec, pour une moyenne annuelle de 1714 cas (1275-1963). Pour 5589 (65%) d'entre elles, le zona était le diagnostic principal. On estime qu'environ 18 000 cas de zona surviennent chaque année, dont 10% seront hospitalisés. Ce taux d'hospitalisation grimpe à 20% après l'âge de 65 ans.

3-Le vaccin et le programme d'immunisation

Le vaccin vivant atténué contre la varicelle, est sécuritaire, immunogène et protecteur (environ 90%) chez l'enfant en bonne santé et le patient immunodéprimé. Toutefois, plusieurs critères devront être respectés avant d'introduire ce vaccin dans le cadre d'un programme universel.

Conclusions:

L'infection par le virus varicelle-zoster a un impact non négligeable sur la population du Québec. Le plus gros fardeau pour le système de santé est représenté par les hospitalisations pour zona chez la personne âgée.

Les données d'hospitalisation fournies par le fichier centralisé MED-ECHO peuvent être une source d'information appréciable pour décrire l'épidémiologie d'une maladie, lorsque ses manifestations cliniques sont suffisamment caractéristiques pour que le diagnostic soit facile à poser et fiable comme c'est le cas pour la varicelle et le zona.

Nous recommandons l'introduction progressive d'un programme d'immunisation contre la varicelle, et éventuellement le zona, en passant d'une immunisation sélective vers une immunisation universelle lorsque les caractéristiques du vaccin seront favorables.

Table des matières

	page
Sommaire	iii
Table des matières	v
Liste des tableaux	vii
Liste des figures	ix
Liste des sigles	x
Remerciements	xi
1-Introduction et question de recherche	1
2-Méthodologie	6
3-Revue de la littérature et des enjeux	11
3.1 La varicelle et le zona: les principaux enjeux	12
3.2 Le vaccin: état des connaissances	16
3.3 Études coûts-utilité	27
3.4 Les aspects épidémiologiques et sociétaux	35
3.5 Les aspects politiques et administratifs	41
3.6 Conclusion sur la revue de la littérature et des enjeux	43
4-Résultats	44
4.1 La varicelle	45
4.2 Le zona	56
4.3 Faits saillants	61
5-Discussion	63
3.1 Épidémiologie de la varicelle et du zona au Québec	64
3.2 Scénarios d'utilisation d'un vaccin contre la varicelle au Québec	72
3.3 Perspectives	85

6-Conclusion	86
7-Tableaux	89
8-Références	102
Annexe: Publicité et monographie du vaccin Varivax md	115

Liste des tableaux

	page
Tableau 1: Varicelle-Nombre d'hospitalisations au Québec 1991-1995 selon le sexe	90
Tableau 2: Varicelle-Nombre d'hospitalisations par groupe d'âge au Québec, 1991-1995	91
Tableau 3: Varicelle-Nombre d'hospitalisations par région socio-sanitaire Québec, 1991-1995	92
Tableau 4: Varicelle (diagnostic principal) -Nombre d'hospitalisations par trimestre Québec, 1991-1995	93
Tableau 5: Varicelle (diagnostic principal) - Durée de séjour- Québec, 1991-1995	93
Tableau 6: Varicelle - incidence estimée selon le groupe d'âge à partir des taux rapportés dans la littérature et appliquée à la population québécoise en 1991	
A-Bases du calcul du nombre de cas attendus selon les taux d'incidence par âge rapportés dans la littérature à appliquer à la population québécoise en 1991	94
B-Nombre de cas attendus	94
C-Taux d'hospitalisation par 1000 cas de varicelle, selon le nombre d'hospitalisations observées et le nombre de cas attendus	95
Tableau 7: Varicelle - Nombre d'hospitalisations attendues et observées selon l'incidence calculée au tableau 6	96

Tableau 8: Varicelle - Estimations observées et attendues du nombre d'hospitalisations dans l'ensemble de la population	96
Tableau 9: Varicelle - Estimation de l'incidence globale à partir du nombre d'hospitalisations observées et des taux d'hospitalisation rapportés dans la littérature	97
Tableau 10: Varicelle - Fréquence des diagnostics associés à la varicelle Québec, 1991-1995	98
Tableau 11: Zona - Nombre d'hospitalisations par année selon le sexe Québec, 1991-1995	99
Tableau 12: Zona - Nombre d'hospitalisations par groupe d'âge Québec, 1991-1995	100
Tableau 13: Zona - Estimation du nombre de cas attendus au Québec selon les statistiques de 1991, basé sur les taux d'incidence par groupe d'âge rapportés dans la littérature	101

Liste des figures

	page
Figure 1: Varicelle - Nombre d'hospitalisations par année selon le sexe Québec, 1991-1995	46
Figure 2: Varicelle - Nombre d'hospitalisations par groupe d'âge Québec, 1991-1995	47
Figure 3: Varicelle - Nombre d'hospitalisations par trimestre Québec, 1991 - 1995	49
Figure 4: Varicelle - Diagnostics associés à la varicelle - Québec, 1991-1995	55
Figure 5: Zona - Nombre d'hospitalisations par année selon le sexe Québec, 1991-1995	58
Figure 6: Zona - Nombre de cas attendus et nombre d'hospitalisations observées par groupe d'âge - Québec, 1991-1995	60

Liste des sigles

AAP : American Academy of Pediatrics

CDC : Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, Georgia, USA)

CIM-9 : Classification internationale des maladies - 9e édition

HMO : Health Maintenance Organization

LLCM: Laboratoire de lutte contre la maladie (Ottawa)

MED-ECHO : Fichier central des données d'hospitalisations au Québec

NIAID : National Institute of Allergy and Infectious Diseases

NHIS : National Health Interview Survey

Remerciements

Ce travail n'aurait pas pu être possible sans le soutien de mon tuteur, le docteur Slobodan Ducic, je l'en remercie chaleureusement.

Je remercie également Mme Lorraine Nadeau du ministère de la santé et de services sociaux du Québec pour les données tirées du fichier Med-Echo.

M. Michel Lamontagne pour l'extraction des données pertinentes et Mme Denise Tourangeau pour les figures.

Je remercie également mon épouse, Marguerite, et mes enfants, Philippe, Sébastien, Stéphanie et Martin, pour la patience qu'ils ont eue et les absences qu'ils ont dû subir.

1-Introduction et question de recherche

Le virus varicelle-zoster est responsable de deux manifestations cliniques chez l'humain: la varicelle et le zona.

La varicelle est une maladie très contagieuse survenant surtout chez le jeune enfant (1,2,3). Après une période d'incubation d'une durée d'environ trois semaines, commence une symptomatologie générale d'infection (fièvre, affaiblissement, occasionnellement coryza) puis l'apparition d'un rash vésiculaire très prurigineux, graduel et centrifuge. On retrouve habituellement entre 200 et 500 lésions (en moyenne 350), mais le spectre de l'infection va de l'absence de symptômes au décès. La durée de la maladie est d'environ 4 à 5 jours. Généralement la maladie est bénigne, évolue favorablement sans séquelles et procure une immunité à vie. Cette immunité est à la fois humorale et cellulaire. Le maintien de cette immunité semble liée à l'effet de rappel produit par la circulation intense du virus sauvage dans la population due à sa forte contagiosité.

Toutefois l'infection n'est pas toujours sans conséquences. Elle peut se compliquer de surinfection bactérienne cutanées, de pneumonie, d'encéphalite et d'hépatite (3,4,5). La sévérité de l'infection primaire est liée à l'âge. Le taux de complications est significativement plus sévère après l'âge de 15 ans qu'avant. De plus, l'infection peut être particulièrement sévère chez l'hôte immunocompromis, en particulier chez l'enfant leucémique (6-11). Enfin, l'infection survenant chez la femme enceinte réceptive au premier trimestre, quoique rare, compte tenue du faible nombre de femmes réceptives, peut causer une infection tératogène du fœtus (12-17). Ces deux derniers éléments expliquent pourquoi la gestion de cas de varicelle en milieu hospitalier où se retrouvent des hôtes immunocompromis et des femmes en âge de procréer est complexe et peut être coûteuse (18-30). L'identification d'hôtes particulièrement vulnérables soulève toute la question de la prévention de cette infection.

Mais l'histoire naturelle de cette infection est complexe. En effet, les *Herpesviridae* auxquels appartient le virus varicelle-zoster ont la propriété de pouvoir rester muet dans les ganglions nerveux sensitifs des dermatomes où les éruptions cutanées se sont produites. Il s'agit donc d'un réservoir potentiel du virus d'où il peut se remanifester cliniquement chez l'hôte et se propager à nouveau vers d'autres hôtes réceptifs. Le cas du virus Herpes simplex et de ses récurrences oro-pharyngées (les "feux sauvages") ou génitales est bien connu. Il en est de même du virus varicelle-zoster. Après l'épisode de varicelle survenant en bas âge, le virus peut se réactiver, généralement à partir de la sixième décennie pour provoquer une "varicelle localisée", appelée zona, correspondant au dermatome du nerf sensitif du ganglion nerveux où le virus est resté muet (nerf ophtalmique ou intercostal généralement). Le zona, en plus de sa manifestation cutanée vésiculaire caractéristique, est surtout caractérisé par la douleur intense due à l'inflammation du nerf sensitif causée par l'agression virale. Cette manifestation du virus varicelle n'est pas si rare puisqu'on estime qu'environ 15% de la population générale l'expérimentera au moins une fois durant sa vie (31). Même si le zona est moins contagieux que la varicelle, les personnes qui en souffrent constituent un réservoir non négligeable du virus qui doit sérieusement être considéré dans l'élaboration d'une stratégie préventive visant à réduire l'incidence et la prévalence des manifestations du virus ainsi que sa circulation.

Pour espérer prévenir l'infection, il faut bien comprendre les mécanismes de transmission du virus. On reconnaît que le virus, très contagieux, pénètre chez l'hôte par voie respiratoire. Il est transmis de personne à personne par l'intermédiaire du liquide vésiculaire soit par contact direct ou aérosolisation ou par les sécrétions respiratoires dans les jours précédant l'apparition du rash (1,32). Le liquide vésiculaire contient, en effet, de nombreuses particules virales qui sont contagieuses. Cette forte contagiosité explique que les taux d'attaque secondaire peuvent atteindre 90% chez les contacts familiaux réceptifs (1). Elle explique également les résultats d'études sérologiques démontrant qu'aux États-Unis, environ 90% des jeunes à l'âge de 15 ans ont des anticorps contre le virus de la

varicelle signifiant une infection antérieure. La situation semble similaire au Canada (33). Un sondage fait récemment dans la région de Québec auprès de 2227 parents d'enfants de 10 ans révélait que 93,1 % avaient une histoire de varicelle antérieure(55).

La prévention d'infections virales est souhaitable et de nombreux succès (variole, rougeole, poliomyélite) permettent d'espérer réduire le poids qu'elles représentent. Dans ces cas, le succès est passé par l'utilisation universelle et intensive d'un vaccin efficace.

Dans le cas de la varicelle, c'est au Japon au début des années 1970, qu'un vaccin vivant atténué (la souche Oka) contre la varicelle a été mis au point et évalué (34,35,36,37). Depuis cette date de nombreuses études ont été effectuées chez des enfants immunocompromis (6,7,8,9,10,38), des enfants et adolescents en santé (39-46), et des adultes en santé (44,47). Ces études ont pu démontrer l'immunogénicité, l'efficacité et la sécurité de ce produit. Nous décrivons davantage ces caractéristiques un peu plus loin. Sur la base de ces données et d'études coûts bénéfiques (48,49,50), les principaux organismes consultatifs américains en matière d'immunisation (1,32) ont recommandé la mise en place d'un programme universel d'immunisation. En dépit de cette recommandation, le taux de couverture vaccinal à l'âge de deux ans, deux ans après la recommandation, ne dépasse pas 25% (51), suggérant plusieurs problèmes dans l'application d'un programme d'immunisation universel (52). La mise en place d'un programme universel d'immunisation contre la varicelle aux États-Unis n'est pas une stratégie qui fait l'unanimité. A cet égard, la communauté européenne s'interroge sur la stratégie américaine (53). Les objectifs visés par un programme universel d'immunisation contre la varicelle et les stratégies de santé publique pour les atteindre restent controversés dans les correspondances aux revues médicales américaines.

Au Canada, aucun vaccin contre la varicelle n'est encore homologué. Toutefois, deux demandes d'homologation sont actuellement à l'étude et devraient mener à la

commercialisation d'au moins un produit dans les prochains mois. La controverse sur l'utilisation du vaccin dans les programmes de santé publique pointe à l'horizon. Peu de données sont disponibles au Canada sur la varicelle (33). Ce n'est pas une maladie à déclaration obligatoire dans la plupart des provinces canadiennes, notamment au Québec. Dans les provinces où la maladie est déclarée, la surveillance sous-estime grandement la fréquence réelle de cette infection très répandue (33). Une description de la maladie au Canada et au Québec est pourtant essentielle à la prise de décision sur l'usage éventuel du vaccin. Le but de ce travail est d'amorcer la réponse à la question:

"Quel serait le meilleur usage à faire d'un vaccin contre la varicelle au Québec ?"

Le travail vise donc à:

1-Décrire les principaux paramètres épidémiologiques de la varicelle et du zona dans la population québécoise à partir des données d'hospitalisation.

2-Discuter de la situation épidémiologique de la varicelle et du zona observée au Québec par rapport à celle décrite dans la littérature et critiquer les scénarios d'utilisation d'un vaccin contre la varicelle dans le cadre d'un programme de santé publique en tenant compte de cette situation.

Ce travail est le premier d'une série de travaux qui seront effectuées au Québec, principalement à l'instigation du Comité sur l'immunisation du Québec. Notre étude présentera les premières données populationnelles sur la varicelle et le zona au Québec à partir des données centralisées d'hospitalisation. Elles pourront servir de référence et de point de comparaison à d'autres études dans le cadre du processus décisionnel sur l'utilisation d'un vaccin contre la varicelle au Québec.

2-Méthodologie

Pour répondre à la question de recherche, il faut d'abord pouvoir décrire la situation épidémiologique de la varicelle et du zona au Québec et la comparer à celle décrite dans la littérature en Amérique du Nord et en Europe. Si elles sont semblables, alors il sera possible de discuter des propositions d'utilisation du vaccin contre la varicelle retrouvées dans la littérature puisqu'elles seraient applicables au Québec.

A l'instar des États-Unis et des pays d'Europe où l'épidémiologie de la varicelle et du zona a été étudié, la varicelle n'est pas une maladie à déclaration obligatoire au Québec. Elle n'a fait l'objet d'aucun programme de surveillance sentinelle jusqu'à maintenant. La description épidémiologique de la varicelle et du zona ne peut donc être basée que sur la seule source de données disponible: la morbidité hospitalière. C'est la méthodologie qui a été utilisée aux États-Unis.

Au Québec, il existe deux sources de données à cet égard: les données du fichier MED-ECHO, permettant l'accumulation centralisée des données d'hospitalisation sur l'ensemble du territoire québécois, et les données d'hospitalisation colligées par chaque centre hospitalier, en particulier dans ce cas-ci dans les centres pédiatriques. Comme il est difficile d'avoir accès aux dossiers des centres hospitaliers, que l'analyse des dossiers d'un seul centre hospitalier peut difficilement permettre de reporter à l'ensemble de la population les données observées et que ces données sont nécessairement limitées à la clientèle desservie par le centre hospitalier lui-même, nous avons choisi d'utiliser les données du fichier MED-ECHO, parce qu'il était plus facile d'accès et qu'il permettait de mieux refléter la situation épidémiologique dans l'ensemble de la population québécoise.

Le fichier MED-ECHO est constitué par l'informatisation de toutes les feuilles sommaires des dossiers d'hospitalisation au Québec. Créé au début des années 1980, ce fichier visait d'abord des objectifs de nature administratifs, notamment quant à la planification des services hospitaliers. Il permet également une utilisation à des fins

épidémiologiques parce qu'il contient les diagnostics principaux et secondaires de chaque hospitalisation classifiés selon le système de classification international des maladies (CIM-9). Toutefois, la fiabilité des données MED-ECHO est très variable selon le degré de précision pouvant être obtenu pour le diagnostic. Par exemple, une étude récente tentant d'évaluer la fiabilité de l'analyse de la banque pour les infections invasives à pneumocoque, a démontré une corrélation de fiabilité d'environ 50%, lorsqu'une vérification manuelle d'un échantillon de dossiers était effectuée. (P. De Wals, communication personnelle). Une partie importante de cette variabilité tient au fait que la feuille sommaire d'hospitalisation d'où est tirée l'information du fichier, est remplie le plus souvent par l'archiviste médicale après lecture du dossier. Toutefois, si le diagnostic d'une pneumococcie envahissante est très complexe, et que la variabilité liée à l'information disponible dans le fichier d'hospitalisation peut être élevée, il n'en est pas de même pour la varicelle et le zona. En effet, la lésion cutanée observée est assez caractéristique et permet un diagnostic clinique rapide et fiable. En conséquence les diagnostics de varicelle et de zona tirés du fichier MED-ECHO devraient être assez fiables. Une méthodologie similaire, avec vérification de dossiers, a d'ailleurs déjà été utilisée avec succès pour estimer l'incidence de la varicelle et de ses complications (3) et a démontré la fiabilité des informations des fichiers centralisés d'hospitalisation pour les maladies bien caractérisées comme la varicelle et le zona. L'avantage du fichier MED-ECHO est son reflet de la situation dans l'ensemble de la population québécoise. A notre connaissance, cette étude est la première évaluation populationnelle de la varicelle et du zona au Québec, basée sur les données d'hospitalisation.

Nous avons donc demandé aux responsables du fichier MED-ECHO d'en extraire toutes les hospitalisations correspondant aux numéros CIM-9, 0.52.XX-varicelle et 0.53.XX-zona, qu'ils aient été cités en diagnostic principal ou secondaire pour les hospitalisations ayant eu lieu entre le 1er janvier 1991 et le 31 décembre 1995. Nous souhaitons avoir une période de cinq ans pour obtenir des tendances plus stables et

reproductibles. En effet, certaines maladies contagieuses ont des cycles d'activité plus intenses qui peuvent être supérieurs à un an. La rougeole, par exemple, avait des cycles d'environ deux ans avant l'introduction d'un vaccin. Ces cycles se sont alors allongés à quatre ou cinq ans. Les cliniciens eux-mêmes décrivent des activités du virus varicelle variables d'une année à l'autre. Ces cycles, dans le cas de la varicelle, sont inférieurs à cinq ans compte tenu de l'expérience des cliniciens et de la contagiosité de la maladie. Une période d'étude de cinq ans permet donc de réduire l'effet d'une sous-estimation ou d'une surestimation de l'activité de la varicelle basée sur une période plus courte. La période de cinq ans choisie correspond à la plus récente pour lesquelles les données sont complètes. Les variables analysées sont les suivantes:

- âge
- sexe
- diagnostics associés (un seul diagnostic est fourni)
- date d'hospitalisation
- durée d'hospitalisation
- région de résidence du patient

C'est l'analyse de ces données qui permettra de comparer la situation observée au Québec, avec celle à laquelle on devrait s'attendre en se basant sur les données de la littérature.

La variable "décès" n'a pas été demandée pour trois raisons:

- la mortalité attribuable ne peut pas être calculée sans une vérification des dossiers des patients. Comme la mortalité attribuable attendue est très faible (1 à 2 par an pour la varicelle) il est d'autant plus important que le calcul soit fiable.

- l'information fournie par MED-ECHO n'est pas une mortalité attribuable au diagnostic principal.
- l'information sur la mortalité au Québec est disponible dans un autre fichier centralisé, le fichier de mortalité, qui est basé sur les certificats de décès. Cette recherche n'a pas été effectuée parce que la varicelle est très rarement mortelle. En reportant au Québec, la mortalité attribuable à la varicelle observée aux États-Unis, on peut s'attendre à environ 10 décès pour l'ensemble de la période à l'étude (1991-1995). De plus si aux États-Unis, le nombre annuel moyen de décès attribuables à la varicelle a chuté de 106 entre 1973-1979 à 57 entre 1982-1986 pour un nombre estimé d'hospitalisations de 9300 par année (1), cette baisse est attribuée à la diminution du nombre de cas de syndrome de Reye, à la disponibilité d'antiviraux comme l'acyclovir, à l'usage des immunoglobulines concentrées contre le virus varicelle-zoster et à l'amélioration des traitements de soutien (1) et non à l'usage du vaccin. Avec de si petits chiffres prévisibles, il aurait été difficile de tirer des conclusions. D'autre part on souhaite davantage, à court terme, utiliser le vaccin pour réduire la morbidité que la mortalité qui ne pourra être influencée qu'à long terme.

En résumé, sur la question du calcul de la mortalité attribuable à la varicelle et au zona, le fichier MED-ECHO n'est pas assez sensible et spécifique pour y répondre.

Les estimations du nombre de cas attendus de varicelle et du zona ont été calculés à partir des données fournies par la revue de littérature. Les dénominateurs utilisés dans le calcul des taux d'incidence ont été tirés des données du recensement de 1991 fournies par Statistiques Canada. Les analyses de fréquence effectuées sur les données ont été faites à l'aide du logiciel Excel.

3- Revue de la littérature et des enjeux

3.1 La varicelle et le zona: les principaux enjeux

Le virus varicelle-zoster est très contagieux et infecte au moins 90% de la population avant l'âge de 15 ans (1,2,32,56). Les complications de l'infection surviennent principalement chez le jeune enfant préscolaire et les personnes de plus de 15 ans (2). Ces complications sont surtout des surinfections bactériennes, notamment par le Streptocoque beta-hémolytique du groupe A dont la varicelle est le principal facteur de risque d'infection invasive chez l'enfant (3,4), des pneumonies, des méningo-encéphalites et des hépatites. D'autres complications moins sévères ne nécessitant pas d'hospitalisations, peuvent cependant amener des consultations médicales. Dans l'étude de Boulianne et collaborateurs au Québec, près de la moitié des parents avaient consulté un médecin pour la varicelle de leur enfant (55). De plus, l'infection varicelleuse peut également, quoique rarement, provoquer des décès (51,72). Ceux-ci représentent moins de 5% des cas, mais au moins 50% d'entre eux surviennent chez les adultes aux États-Unis d'Amérique (1). Toutefois cette mortalité, ainsi que les complications de la maladie, se sont considérablement réduites avec le temps. Plusieurs facteurs y ont contribué notamment l'avènement de traitements antiviraux (acyclovir, valacyclovir, famcyclovir) administrés dans les 24 heures après le début des lésions et contribuant à réduire l'augmentation du nombre de lésions, ainsi que la gravité et la durée des symptômes (26,28,29,30,31,62,63), l'amélioration des traitements de support et la diminution attribuable au syndrome de Reye. Un vaccin utile contre la varicelle devrait permettre de réduire l'incidence et la morbidité de l'infection.

Les populations les plus vulnérables à la varicelle sont, outre les adultes en bonne santé, les femmes enceintes et les personnes immunodéficientes. Plusieurs publications ont documenté l'effet de l'infection varicelleuse dans les vingt premières semaines de grossesse (12-17,19,73). Le risque attribuable d'embryopathie en cas de primo-infection varicelleuse dans les 20 premières semaines de grossesse est estimé à 2% (12). La question principale

est de calculer le nombre de femmes réceptives en âge de procréer. Cet élément devra être gardé en mémoire lorsqu'on évaluera l'effet d'un programme d'immunisation universel contre la varicelle sur l'épidémiologie de la maladie, avec la possibilité de créer des cohortes d'enfants réceptifs non vaccinés et non immunisés naturellement qui pourraient atteindre l'âge adulte en plus grand nombre qu'actuellement.

Quant aux personnes immunodéficientes, que l'origine de l'immunodéficience soit primaire ou acquise, la survenue d'une varicelle sur un tel terrain immunitaire augmente le risque de dissémination et de complications (1). Dans la grossesse comme chez les immunodéprimés, un vaccin devrait permettre soit de prévenir directement l'infection par l'immunisation des personnes à risque de complications, ou indirectement par l'immunisation de tous leurs contacts réduisant la probabilité d'exposition à l'infection. Une immunisation universelle pourrait permettre de protéger les personnes avant qu'elles ne présentent une condition qui augmente leur risque de complications.

Une situation particulière est représentée par l'exposition au virus de la varicelle en milieu hospitalier où des hôtes réceptifs et vulnérables peuvent être exposés à la varicelle par le personnel soignant (18,20-30). Les coûts représentés par la prise en charge des cas et des contacts lorsqu'ils surviennent, pourraient être réduits, en plus des risques pour les patients vulnérables, par un programme d'immunisation.(24,25,29).

Enfin le zona, complication tardive de la varicelle, survient chez environ 15% des personnes infectées, surtout après l'âge de 65 ans (31). Beaucoup reste encore à comprendre sur la physiopathologie du zona. Il semblerait que le maintien de la mémoire immunitaire cellulaire aurait un rôle prépondérant dans la prévention du zona. Deux études récentes suggèrent un tel rôle à la réexposition au virus varicelle, qu'il soit vaccinal ou sauvage. Une étude récente (71) observe des différences raciales dans l'incidence du zona aux États-Unis d'Amérique. Les blancs auraient davantage de zona (environ deux

fois plus) que les noirs, cette différence demeurait significative après avoir ajusté pour l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, l'histoire de cancer, et la résidence en milieu rural ou urbain. Une des hypothèses soulevées pour expliquer cette différence semblait être l'exposition au virus varicelle chez les noirs par une plus grande probabilité de contact avec les enfants faisant la varicelle. Cette hypothèse reste encore à démontrer. Une autre étude, effectuée chez des enfants souffrant de leucémie lymphoblastique aiguë, une condition connue comme favorisant la survenue de zona après une infection par le virus varicelle, a permis de démontrer que lorsque ces enfants recevaient plusieurs doses de vaccin contre la varicelle ou étaient exposés au virus sauvage par contact familial, ils étaient moins susceptibles de faire un zona (11,74). Devrait-on vacciner les personnes de plus de 65 ans dans le but de stimuler leur mémoire immunitaire cellulaire dans le but de prévenir le zona? Cette question mérite d'être posée. Des études sont en cours présentement pour y répondre.

En résumé les objectifs d'un programme d'immunisation contre l'infection par le virus varicelle-zoster devraient être l'un ou l'autre des objectifs suivants:

- 1-Éliminer ou éradiquer le virus varicelle-zoster;
- 2-Réduire l'incidence de la varicelle et du zona;
- 3-Réduire la morbidité attribuable à la varicelle et au zona;

Il est étonnant d'observer que dans les avis des organismes consultatifs américains (1,32) aucun objectif de santé publique n'a été fixé pour justifier leur recommandation d'immunisation universelle de tous les enfants en bonne santé contre la varicelle. Tout au plus peut-on lire cette justification dans l'avis de l'American Academy of Pediatrics (32):

"Vaccine for universal use in early childhood and immunization in susceptible older children and adolescents is recommended based on the frequency of serious complications and deaths after infection with mild varicella, the excess cost to the family and society incurred by varicella infection, and the efficacy and safety of the live attenuated varicella vaccine".

L'argumentation est assez simple: le vaccin est efficace et sécuritaire, la maladie et ses complications sont fréquentes, il s'agit d'une infection qui, même si elle est le plus souvent bénigne, coûte cher à la famille et à la société, il est donc raisonnable de vouloir réduire cette fréquence de la maladie, ses complications, ainsi que les coûts familiaux et sociaux engendrés.

Il est intéressant d'observer que dans sa publicité, le fabricant lui-même juge utile d'insérer cette petite note (voir annexe 1):

"There are insufficient data to assess the rate of protection of Varivax (nom commercial du vaccin contre la varicelle) against the serious complications of chickenpox (e.g. encephalitis, hepatitis, pneumonitis) and complications during pregnancy (e.g. congenital varicella syndrome)."

On comprend que la promotion de ce programme universel d'immunisation soit l'objet d'une controverse. À la lumière des objectifs de santé publique proposés plus haut, résumons les données actuellement disponibles pour pouvoir élaborer des scénarios visant ces objectifs tout en tenant compte des caractéristiques des vaccins disponibles.

3.2 Le vaccin: état des connaissances

3.2.1 Historique et caractéristiques

Un vaccin vivant atténué contre le virus varicelle a été développé au début des années 1970 au Japon. (75). Cette souche atténuée, appelée souche Oka, (nom de l'enfant ayant fait une varicelle à partir des lésions de laquelle le virus a été isolé et atténué) a démontré sa capacité à induire la production d'anticorps IgG circulants de façon à peu près similaire au virus sauvage. Ces anticorps se sont révélés protecteurs après une exposition ultérieure au virus sauvage (34). Cette souche Oka a véritablement été atténuée comme l'ont démontré des études chez les contacts d'enfants leucémiques (35). De plus, aucune réversibilité de la souche virale atténuée vers une souche de plus forte virulence comparable à la souche sauvage n'a été démontrée. La souche atténuée est donc stable (35,76). En plus de la réponse humorale, la souche vaccinale semblerait apte à stimuler l'immunité cellulaire, tel que cela a été démontré lors d'essais préliminaires du vaccin chez la personne âgée dans la prévention du zona. (75).

Actuellement deux formes commerciales du vaccin contre le virus varicelle-zoster sont connus en Occident: celui de la compagnie Merck Frosst homologué aux États-Unis, au Japon et en Corée; et celui de la compagnie Smith Kline Beecham commercialisé en Allemagne. Il s'agit de la même souche Oka. La principale différence entre les deux produits réside dans les conditions de conservation du produit. Celui de Merck se présente sous forme lyophilisée congelée et doit être conservé congelé à -15°C jusqu'au moment de l'immunisation. A la rigueur le produit peut être conservé à la température du réfrigérateur ($2-8^{\circ}\text{C}$) de façon continue pendant au plus 72 heures. S'il n'a pas été administré à l'intérieur de cet intervalle il doit être jeté (77). Quant au vaccin de Smith Kline Beecham, une forme thermostable de la souche Oka a été développée permettant sa conservation à la température du réfrigérateur ($2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$) pendant au moins 2 ans. Des

études récentes ont confirmé son immunogénicité et son efficacité (78).

Les deux produits s'administrent par doses de 0,5 mL par voie sous-cutanée. Une dose induit une séroconversion chez 98% des enfants de 12 mois à 12 ans. Après cet âge, la primo-immunisation consiste à deux doses de 0,5 mL séparées de 1 à 2 mois. Le coût actuel du vaccin de Merck-Frosst est de 35 \$US la dose (77). Il n'est pas possible actuellement d'obtenir celui de Smith Kline Beecham.

Le vaccin peut être administré sans problème en même temps que d'autres produits (1). Des études sont en cours présentement pour évaluer une forme du vaccin varicelle combinée au vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons. Des études préliminaires semblaient prometteuses, et démontraient que les taux de séroconversions n'étaient pas affectés par des infections des voies respiratoires hautes concomittantes (79). Une étude plus récente incite toutefois à être prudent puisque les concentrations d'anticorps contre le virus varicelle-zoster semble ne pas être aussi élevé que lorsque le produit est utilisé seul, suggérant une possible interaction antagoniste (80). A court terme, le vaccin contre la varicelle devra être utilisé seul, donc cela implique une injection séparée.

3.2.2 Immunogénicité et efficacité

Il semble assez clair que le vaccin vivant atténué contre le virus varicelle-zoster est efficace dans la prévention de la varicelle. Des études contrôlées à double insu avec placebo sont en cours pour évaluer son efficacité à prévenir le zona chez la personne âgée (75,76).

Les études d'efficacité sur la varicelle ont été effectuées dans plusieurs types de populations: les enfants en bonne santé, les adolescents et les adultes en bonne santé et, enfin, les personnes immunodéprimées.

Chez les enfants en bonne santé plusieurs études ont été faites. Une première étude contrôlée à double insu avec placebo faite chez 956 enfants âgés de 1 à 14 ans a démontré une efficacité de 100% après 1 an (41). Un suivi de la même cohorte publiée en 1991 (45) a démontré une efficacité de 98% après 2 ans et de 95% après 7 ans. Les 23 cas de varicelle survenus chez des vaccinés pendant cette période de 7 ans ont été considérablement atténués par rapport aux cas de varicelle survenus chez le groupe contrôle dans la même période. Le nombre moyen de lésions cutanées observé était de 53, alors que les non vaccinés avaient en moyenne 500 lésions. Une recherche d'anticorps dans un échantillon de vacciné 6 ans après la vaccination démontrait la présence d'anticorps chez 100% des personnes testées. Plusieurs autres études d'immunogénicité chez l'enfant ont démontré une séroconversion chez plus de 95% des enfants vaccinés (39,41-43) et des niveaux d'efficacité d'au moins 90% (39,43,81). Les cas de varicelle survenant chez des enfants vaccinés sont généralement atténués (82,83). Enfin, la durée de la protection semble prolongée et être comparable sérologiquement à la protection offerte par l'infection naturelle pendant au moins 20 ans (36,37,46,84,85). Il faut toutefois être prudent dans l'interprétation de ces résultats dans la mesure où les vaccinés ont été exposés au virus sauvage circulant. L'étude de Johnson (46) montre même des quantités d'anticorps circulant supérieures 20 ans après l'immunisation à ce qui était observé 10 ans après l'immunisation. Ce résultat suggère que l'exposition à la circulation du virus sauvage peut être en partie responsable.

Chez les adolescents et les adultes, les études sont moins nombreuses et les résultats sont moins attrayants. On doit déplorer l'absence d'études contrôlées à double insu avec placebo. Étant donné le faible nombre d'adultes réceptifs, ce genre d'étude es

particulièrement difficile à faire. Gershon et collaborateurs ont étudié l'immunogénicité du vaccin Oka/merck chez 187 adultes (47). Deux doses étaient nécessaires pour obtenir au moins 90% de séroconversion. Quant à l'efficacité, elle était d'environ 50%. Le vaccin était beaucoup plus efficace à prévenir les manifestations sévères de la varicelle que l'infection elle-même. Gershon signale que la capacité du vaccin à prévenir la transmission nosocomiale de la varicelle par le personnel soignant reste problématique à cause des échecs vaccinaux non négligeables. Chez l'adulte, même si la varicelle qui survient est atténuée, elle survient quand même et peut se transmettre. Dans une revue récente sur le sujet, Arbeter (86) observe qu'il n'y a pas eu d'étude contrôlée à double insu avec placebo chez l'adulte. Toutefois toutes les études effectuées, en particulier celles de Gershon (86) et Kuter (87), totalisant 757 adultes et adolescents confirme l'immunogénicité du vaccin et sa sécurité avec l'emploi d'un calendrier à deux doses. La vaccination des adultes viserait surtout à réduire la gravité des manifestations cliniques de la varicelle si elle survenait. L'efficacité protectrice du vaccin quant à elle, est moins bonne chez l'adulte que chez l'enfant.

Chez l'hôte immunodéprimé, en particulier l'enfant leucémique, une équipe de recherche pilotée par Anne Gershon s'est constituée sous l'égide de l'Institut national sur les allergies et les maladies infectieuses (NIAID): le Varicella Vaccine Collaborative Study Group (61). Environ 90% des enfants leucémiques en rémission ont une séroconversion après deux doses de vaccin. Les taux d'attaque de varicelle chez les vaccinés leucémiques en contact familial avec la varicelle était de 18%, alors qu'il est habituellement de 90% chez les non vaccinés. L'efficacité est donc d'environ 80% pour la prévention d'une varicelle clinique, mais dépasse 95% pour la prévention d'une varicelle sévère (61). Ces niveaux de protection sont même supérieurs à ceux observés chez les adultes en bonne santé. De plus les cas de varicelle étaient moins graves avec une moyenne de 100 lésions. Les cas les plus sévères surviennent chez les enfants ayant poursuivi leur chimiothérapie (18). De 5 à 50% des enfants leucémiques ont développé une éruption cutanée causé par la souche vaccinale

et qui a pu être transmise à deux occasions chez des contacts familiaux en bonne santé (9). Cette souche vaccinale a toutefois donné une varicelle limitée confirmant la non réversibilité de la souche vaccinale. La transmission de la souche vaccinale ne pouvait s'effectuer que si le vacciné immunodéprimé avait des manifestations vésiculaires. Le degré de contagiosité dépendait du niveau d'immunodéficiência du vacciné: plus l'immunodéficiência était importante plus la probabilité de survenue d'un rash cutané était élevée. L'immunité offerte aux enfants leucémiques dure au moins trois ans (7). Si la réponse sérologique ne semble pas modifiée par la poursuite d'une chimiothérapie avec la 6-mercaptopurine (10), la survenue d'un rash est significativement plus probable en présence de stéroïdothérapie (6). Celle-ci doit donc être suspendue une semaine avant et jusqu'à deux semaines après l'immunisation. En conclusion, non seulement il est possible de vacciner des enfants leucémiques, qu'ils soient en rémission ou en chimiothérapie, mais l'efficacité à prévenir une varicelle sévère dépasse 95% et la durée de cette protection peut être dau moins trois ans. A ce sujet il n'y a aucune indication claire actuellement de la nécessité de donner des doses de rappels à ces enfants. Si l'indication d'une immunisation des enfants cancéreux semble assez claire, d'autres situations potentielles d'immunodépression mériteraient d'être envisagées comme indication d'immunisation contre la varicelle, notamment avant une greffe d'organe, chez les enfants asthmatiques appelés à un traitement stéroïdien prolongé, chez les enfants souffrant d'arthrite rhumatoïde appelés à être traités par des salicylates dans le but de prévenir un syndrome de Reye et enfin, les enfants infectés par le VIH (61,88). Dans la première partie de ce travail, environ 7% des cas hospitalisés pour varicelle au Québec entre 1991 et 1995 avaient un diagnostic associé d'immunodéficiência.

Les conditions de gestion particulières du vaccin Oka/Merck pourraient laisser suspecter une efficacité du vaccin sur le terrain inférieure à ce qui était observé en situation contrôlée avant mise en marché. Pour répondre à cette inquiétude, Izurieta et collaborateurs ont mesuré l'efficacité du vaccin lors d'une éclosion de varicelle en garderie

à l'aide d'une étude de cohorte rétrospective (89). L'écllosion a duré quinze semaines. Des 148 enfants éligibles à l'étude, 81 ont fait la varicelle (taux d'attaque 55%). Neuf des 66 enfants vaccinés (14%) ont fait la varicelle alors que 72 des 82 enfants non vaccinés (88%) l'ont fait. La varicelle survenue chez les vaccinés était moins sévère et de plus courte durée que celle survenue naturellement.

L'efficacité globale était de 86% (IC 95%=73-92%) et l'efficacité contre les formes modérées à sévères de 100% (IC 95%=96-100%). L'efficacité de l'immunisation sur le terrain semble reproduire ce qui était mesuré en situation contrôlée.

En conclusion, les études d'immunogénicité et d'efficacité démontrent que:

- l'enfant de 12 mois à 12 ans présente un taux de séroconversion d'au moins 95% après une dose et un niveau d'efficacité d'au moins 90%. La présence d'anticorps protecteurs persiste pendant au moins 7 ans.
- l'adolescent de plus de 13 ans et l'adulte nécessitent deux injections à au moins un mois d'intervalle pour observer une séroconversion chez 90% des vaccinés. L'efficacité observée est beaucoup moins bonne que celle observée chez le jeune enfant et serait d'environ 50%. Par contre, la protection contre une manifestation sévère de la varicelle est très bonne. L'impact sur la transmission nosocomiale de la varicelle par le personnel soignant pourrait ne pas être optimale.
- l'enfant immunodéprimé, en particulier leucémique, qu'il soit en rémission ou sous chimiothérapie, présente un taux de séroconversion d'au moins 90% après deux doses à un mois d'intervalle. Un rash cutané peut survenir dans 5 à 50% des cas et la survenue de ce rash est en relation directe avec

l'importance de l'immunodéficience. Ce rash cutané peut être contagieux pour des contacts réceptifs mais donnera une varicelle atténuée puisqu'il s'agit de la souche vaccinale qui garde son caractère atténué. L'efficacité du vaccin à prévenir la varicelle chez l'enfant leucémique est d'environ 80%, et dépasse 95% dans sa capacité à prévenir une manifestation sévère.

3.2.3 Sécurité

Le vaccin est-il sécuritaire? Après l'administration de plus de sept millions de doses à travers le monde, la réponse est oui. Trois questions sont principalement soulevées:

- quelle est la nature et la fréquence des effets secondaires à court terme ?
- le rash vésiculaire post-vaccinal est-il contagieux ?
- la souche virale vaccinale peut-elle causer le zona ?

Dans les études contrôlées chez l'enfant en bonne santé, le symptôme le plus fréquemment rapporté était une réaction au site d'injection (rougeur, sensibilité, éruption) accompagné de fièvre (6,9%) (90). Un rash généralisé consistant à une moyenne de 10 vésicules est survenu chez 1 à 4 % des enfants vaccinés dans les trois semaines après l'immunisation. Jusqu'à tout récemment il ne semblait pas que ce rash survenant chez l'enfant en bonne santé ait été associé à une transmission de la maladie chez des contacts en bonne santé ou immunodéprimés (91,92). Toutefois, le premier cas en documenté de transmission de la souche vaccinale d'un enfant en bonne santé à sa mère enceinte, démontre que cette transmission est possible (93).

Chez l'adulte recevant deux doses, les effets locaux étaient décrits chez 19% des vaccinés après la première dose et de 31% après la deuxième. Chez les adultes séropositifs ces réactions survenaient chez 21% des vaccinés après la première dose et 27% après la

deuxième (86). La fièvre est survenue chez 1-3% des cas, et un rash vésiculaire extérieur au site d'injection est survenu chez les séronégatifs respectivement chez 8% et 1% des cas après les doses 1 et 2. Ces chiffres étaient de 5% et 2% pour les séropositifs. Aucune transmission de la souche vaccinale n'a été décrite dans les études chez les adultes.

Beaucoup d'autres symptômes ont été rapportés à la suite de l'immunisation sans qu'une relation causale ait pu être établie (77):

>ou = 1%: maladie respiratoire haute, toux, irritabilité, fatigue, insomnie, diarrhée, perte d'appétit, vomissement, otite, céphalée, malaise, douleur abdominale, éryhème, nausée, douleur oculaire, frissons, lymphadénopathies, myalgie, raideur de nuque, arthralgie, pneumonie, allergie, constipation, démangeaison, ulcères.

Chez l'enfant, la pneumonie (<1%) et les convulsions fébriles (<0,1%) sont survenus rarement.

Depuis la mise en marché, la manifestations cliniques suivantes ont été rapportées:

anaphylaxie, thrombocytopénie, encéphalite, syndrome de Guillain-Barré, myélite transverse, paralysie de Bell, ataxie, paresthésie, pharyngite, syndrome de Stevens-Johnson, érythème multiforme, zona (77).

Chez la personne immunodéprimée, l'effet secondaire le plus fréquent est la survenue d'un rash vésiculaire (MVLS=modified varicella-like syndrome) dans 5% des patients en rémission jusqu'à 50% chez les personnes sous chimiothérapie. Ces éruptions vésiculaires peuvent transmettre la souche vaccinale chez les contacts familiaux réceptifs. Ce risque de transmission est évalué à 20-25%, soit environ le quart de ce qui est observé

avec le virus sauvage. La souche vaccinale ainsi transmise donne une infection subclinique chez le quart des réceptifs et chez ceux qui développent la symptomatologie, le nombre moyen de lésions se situe à 38 (médiane=12, écart=1-200) ce qui est nettement inférieur à ce qui est observé avec le virus sauvage, confirmant l'atténuation maintenue de la souche vaccinale. Il n'y a eu qu'un seul cas rapporté de transmission tertiaire démontrant la capacité limitée de transmission de la souche vaccinale. (61).

En conclusion, le vaccin donne peu d'effets secondaires. Ils se limitent habituellement à une symptomatologie au site d'injection chez environ 20% des vaccinés, et à un rash vésiculaire chez environ 5% des vaccinés en bonne santé. Chez le patient immunodéprimé, ce rash peut survenir jusqu'à 50% des vaccinés et est dépendant de l'importance de l'immunodéficiences. Ce rash est exceptionnellement transmissible chez le vacciné en bonne santé, mais peut être plus facilement transmis par le vacciné immunodéprimé (20-24% des contacts familiaux réceptifs). S'il y a transmission de la souche vaccinale, la symptomatologie observée est bénigne.

La dernière question est d'importance:

La souche vaccinale peut-elle donner le zona ?

La véritable réponse à cette question viendra d'un suivi à long terme des premiers vaccinés dans 50 ans ou plus. Toutefois une étude portant sur les enfants souffrant de leucémie lymphoblastique aiguë apporte des éléments de réponse (11). La survenue de zona chez ces enfants est habituellement élevée et peut atteindre 15%. La mesure de l'incidence de zona chez les enfants vaccinés était de 0,8/100 personnes-années alors que chez les non-vaccinés elle était de 2,46/100 personnes-années ($p=0,01$). Cette étude confirmait des observations similaires effectuées au Japon (75). Une étude plus approfondie révélait que le zona survenait chez les vaccinés ayant fait un rash après l'immunisation (17% ou 3.13/100 personnes-années) plutôt que chez ceux qui n'avaient

pas eu de manifestations cutanées (2,3% ou 0,46/100 personnes-années). Le risque relatif de faire un zona chez une personne ayant fait un rash après l'immunisation a été calculé à 5,75. Ces observations suggèrent que le virus varicelle-zoster atteint le ganglion sensitif par l'intermédiaire de la peau. Comme les manifestations cutanées sont rares chez les vaccinés (~5%), on pourrait s'attendre à une diminution graduelle du zona au fur et à mesure que les cohortes de vaccinés atteindraient l'âge où le zona est observé. Un suivi de 375 adultes vaccinés démontre qu'après 14 ans, un seul cas de zona est survenu. Et il s'agissait d'un virus sauvage (94).

En résumé, la souche Oka peut donner un zona si un rash vésiculaire cutané est survenu après l'immunisation. Ce zona semble toutefois atténué par rapport au zona observé avec le virus sauvage. La fréquence est toutefois très faible (17% des 5% de vaccinés ayant fait un rash soit environ 0,85% de tous les vaccinés ou moins de 1/1000 vaccinés).

3.2.4 Indications et contre-indications

Le comité consultatif américain en matière d'immunisation (ACIP: advisory committee on immunization practices) recommande l'utilisation du vaccin contre la varicelle pour les personnes suivantes (1):

"A-Immunisation universelle:

- Tous les enfants réceptifs à partir de l'âge de 12 mois à 12 ans.
- Toutes les personnes de 13 ans ou plus sans histoire de varicelle antérieure.

B-Immunisation sélective

- le personnel soignant sans histoire de varicelle ou séronégatif;
- les personnes en contact avec des personnes à haut risque de complications (ex. immunodéprimés);
- les personnes vivant des des milieux où la transmission du virus varicelle-zoster

est fréquente (ex. professeurs du primaire, personnel des garderies, résidents et personnel d'institutions de jeunes, étudiants, prisons, personnel militaire);
 -les femmes en âge de procréer. Celles-ci doivent être invitées à éviter une grossesse dans le mois suivant chaque dose de vaccin;
 -les voyageurs n'ayant pas d'histoire de varicelle."

Nous discuterons de ces indications dans la section 6 proposant des scénarios d'utilisation du vaccin.

Parmi les contre-indications retenons (1):

"-l'allergie à une des composantes du vaccin;
 -une maladie fébrile aiguë devrait inciter à retarder la vaccination;
 -actuellement le vaccin n'est pas homologué aux États-Unis pour être utilisé chez des personnes souffrant de néoplasies. Toutefois le vaccin peut-être utilisé chez des leucémiques dans le cadre d'un protocole de recherche selon des critères de sélection précis;
 -le vaccin ne doit pas être donné à une personne souffrant d'immunodéficience primaire ou acquise;
 -stéroïdothérapie à plus de 20 mg/jour de prednisone ou l'équivalent."

Parmi les précautions retenons (1):

"-que les vaccinés ayant un rash vésiculaire dans les trois semaines après l'immunisation évitent les contacts avec des personnes immunodéprimées;
 -parce qu'il s'agit d'un vaccin vivant atténué, l'administration préalable d'immunoglobulines ou de plasma pourrait réduire l'efficacité du vaccin. Il est recommandé d'attendre au moins cinq mois après l'administration d'un tel produit avant d'immuniser;
 -on suggère de ne pas administrer de salicylates pendant les six semaines suivant l'immunisation, parce que la combinaison de salicylates et de varicelle sauvage a été associée à la survenue du syndrome de Reye. Même si le vaccin n'a pas été associé à ce syndrome, il est recommandé d'être prudent à cet égard;
 -enfin, l'effet du vaccin pendant la grossesse et l'allaitement est inconnu."

3.3 Études coûts-utilité

C'est habituellement la règle d'effectuer des analyses décisionnelles et des études coûts/utilité pour évaluer l'impact économique de la mise en place d'un programme de santé publique et d'immunisation en particulier.

Dans le cas de la varicelle, quatre études classiques ont été publiées et seront présentées ici. Appelées en anglais "cost-benefit", il s'agit en fait d'études coûts-utilité ou coûts-avantages, c'est-à-dire qu'elles évaluent les gains économiques potentiels directs et indirects de la mise en place d'un programme universel. Aucune étude coûts-efficacité, (c'est-à-dire l'évaluation du coût nécessaire pour atteindre un objectif de réduction d'incidence, de morbidité ou de mortalité et sa faisabilité) n'est actuellement disponible. L'évaluation du programme universel actuellement en cours aux États-Unis pourrait répondre, au moins en partie, à cette question.

3.3.1 Étude de Preblud et collaborateurs (1985) (48)

La première étude est celle publiée en 1985 par Preblud et collaborateurs. Le modèle de base suivait une cohorte théorique de 3,5 millions de naissance sur 30 ans.

Les prémisses du modèle de base étaient les suivantes:

- 95% de la cohorte serait infectée par le virus de la varicelle sans vaccin;
- une dose unique serait donnée à l'âge de 15 mois avec le RRO (pour sauver le coût d'une visite additionnelle);
- la couverture vaccinale serait de 90%;
- l'efficacité vaccinale serait de 90%;
- le vaccin serait également efficace à prévenir les cas et les complications;

- la protection surviendrait immédiatement après l'immunisation et il n'y aurait pas d'atténuation de la protection avec le temps;
- il n'y aurait pas d'immunité de groupe, donc pas de modification de l'effet du virus avant l'âge de 15 mois;
- le vaccin n'aurait pas d'effet sur l'incidence ou la sévérité du zona;
- l'incidence des complications étaient basées sur les études préliminaires disponibles à l'époque (Guess et Preblud) très semblables à celles déterminées par la suite;
- les coûts directs (hospitalisations, visites médicales, médicaments) et indirects (absence d'emploi d'un des parents pendant au moins 5 jrs/cas et des jours additionnels pour les complications) ont été calculés sur la base d'expériences sur le terrain;
- le coût du vaccin était présumé à 15 \$US/dose;
- 0,1% des vaccinés devaient effectuer une visite médicale.

Ce modèle de base démontre que 95% des coûts sont indirects et que les bénéfices seraient davantage pour la société que pour le système de soins. Le ratio bénéfice:coût global (incluant les coûts indirects) est de 6.9:1 dans le modèle de base donc en faveur de l'immunisation mais le ratio des coûts directs n'est que de 0,3:1. Ceci signifie que le programme est avantageux pour les familles des cas mais augmentent les coûts du système de soins de près de 70%. Ce modèle réduit le nombre de cas de 78% et les coûts de 66%. Preblud effectue deux études de sensibilité de son modèle de base en modifiant quelques variables.

Dans son premier modèle appelé le "meilleur scénario", il augmente l'efficacité vaccinale à 95%, réduit le coût du vaccin à 10\$US/dose et augmente le nombre d'encéphalites prévenues par un facteur 10 et le nombre de syndrome de Reye par un facteur 3, la couverture vaccinale restant à 90%. Dans cette variation le nombre de cas de varicelle est réduit de 82% (au lieu de 78%) et la réduction des coûts est de 74% (au lieu

de 66%). Le ratio bénéfice:coût global est de 11,4:1 et celui des coûts directs de 0,8:1 il est moins lourd pour le système de soins avec une addition d'environ 20% des coûts.

Enfin le "scénario du pire" assume une couverture vaccinale de 70% (au lieu de 90%), une efficacité vaccinale à 85%, une réduction de 20% des hospitalisations pour varicelle, les coûts domestiques seraient réduits du tiers, les réactions vaccinales seraient 10 fois plus fréquentes et le coût du vaccin serait de 30\$US/dose au lieu de 15\$US. Dans ce scénario, le nombre de cas serait réduit de 57%, les coûts de 30% et le ratio bénéfice:coût global serait de 2.2:1 et direct de 0,1:1.

Dans tous les cas deux facteurs changent significativement le ratio bénéfice:coût: le coût du vaccin et les coûts des soins domestiques. Dans tous les cas, les bénéfices sont sociétaux et un programme d'immunisation ajoute des frais supplémentaires au système de soins. Selon leur modèle, le ratio bénéfice:coût global est toujours favorable au vaccin jusqu'à un coût par dose de 100-110 \$US.

Il est intéressant d'observer que le "scénario du pire" présumé par Preblud en 1984 semble vouloir se réaliser. En effet, le coût du vaccin est actuellement de 50 \$US (données fournies par Merck) incluant les frais de transport, la couverture vaccinale continue à augmenter mais ne dépasse pas 25% deux ans après l'introduction du programme universel (51). De plus, les données épidémiologiques sur les complications ne semblent pas diminuer (51). Nous y reviendrons.

3.3.2 Étude de Lieu et collaborateurs (1994) (49)

Cette étude est "la" référence ayant servi à la prise de décision américaine pour la mise en place d'un programme d'immunisation universel. Elle est citée partout pour démontrer qu'un programme d'immunisation universel présente un bénéfice sociétal.

Elle présente plusieurs avantages sur l'étude de Preblud. D'abord elle a été faite 10 ans plus tard et beaucoup des interrogations de Preblud avaient eu une réponse. Elle est plus à jour dans ses données notamment sur le coût, l'efficacité et la sécurité du vaccin, la disponibilité d'un modèle mathématique pour tenir compte des effets indirects de l'immunisation sur l'épidémiologie de la maladie (95), et des données sur les coûts liés à la perte de travail. Il s'agit véritablement d'une étude coût-utilité. Un arbre décisionnel a été bâti et les probabilités ont été inscrites incluant les coûts de consultations pour les vaccinés malades et les non-vaccinés malades. Les prémisses du modèle de base étaient les suivantes:

- données épidémiologiques basées sur les grandes banques de données connues et validées (NHIS, Michigan Inpatient Database, Kaiser Permanente Medical Care Program);
- efficacité vaccinale basée sur le modèle mathématique de Halloran et collaborateurs (95) où on tient compte de la variabilité selon l'âge et de l'atténuation de la protection avec le temps;
- complications nécessitant une consultation chez 2 % des vaccinés;
- probabilité de faire une varicelle chez le vacciné (40%);
- une seule dose de vaccin avant 6 ans;
- une couverture vaccinale à l'entrée scolaire de 97%;
- aucun programme de rattrapage; (une étude de sensibilité a considéré un volet de rattrapage à l'âge de 12 de tous les enfants n'ayant pas d'histoire de varicelle);

- un traitement à l'acyclovir de tous les cas dans les 24 heures après le début, en assumant que ce traitement ne réduirait pas le nombre de complications;
- un coût de vaccin à 35 \$US/dose, et d'administration de 15 \$US/dose;

Ce modèle de base, beaucoup plus près des prémisses réelles, produit un ratio bénéfice:coût global de 5,4:1, mais un ratio pour les coûts directs de 0,9:1. Ici, comme dans le modèle de Preblud, un programme universel d'immunisation des enfants permettrait d'obtenir un gain sociétal surtout à cause des coûts des soins domestiques, mais pour le système de soins un tel programme fait augmenter les dépenses de 10%.

La variation de certaines prémisses du modèle de base modifient les résultats. Le modèle est très sensible à la couverture vaccinale. Par exemple chaque année de vie sauvée coûte 2500 \$US avec une couverture à 97%, 2900 \$US à 70% et 7400 \$US à 50%. L'efficacité vaccinale modifie très peu le modèle de base. Quant au coût du vaccin, le seuil de rentabilité pour le responsable du budget de santé est à 31 \$US/dose. Le bénéfice d'un programme de vaccination de rattrapage à 12 ans dépend de la couverture vaccinale à l'entrée scolaire. Il est peu utile avec une couverture vaccinale à 97%, il devient très rentable à une couverture de 50%. Les deux variables importantes sont donc le coût unitaire du vaccin et la couverture vaccinale.

3.3.3 Étude de Huse et collaborateurs (1994) (50)

Cette étude, financée par un des fabricants du vaccin, n'effectue qu'un calcul global des coûts sauvés par un programme d'immunisation universel à 15 mois selon des prémisses à peu près similaires à celles de Lieu. L'étude est moins étoffée, les données épidémiologiques sont celles du NHIS et la conclusion est que globalement on économiserait 66.47 \$US par vacciné. Il n'y a aucun calcul de ratio bénéfice:coût et aucune distinction entre les coûts pour le système de santé est les coûts des soins

domestiques.

3.3.4 Étude de Beutels et collaborateurs (1996) (96)

Cette étude est intéressante pour quatre raisons:

- Elle suit une méthodologie rigoureuse semblable à celle de Lieu;
- Ses prémisses sont plus conservatrices que celles de Lieu:
 - efficacité vaccinale à 90%
 - couverture vaccinale à 70%
 - 15% de perte d'immunité avec le temps
- Elle analyse trois scénarios:
 - l'immunisation des enfants à 15 mois
 - l'immunisation des adolescents réceptifs à 12 ans
 - l'immunisation des enfants à 15 mois et des adolescents réceptifs pendant 11 ans
- En plus des analyses coûts-utilité, elle présente les effets attendus dans les différents scénarios avec les prémisses précitées.

Ainsi le scénario enfant prévient 57% des infections, 29% des hospitalisations et 20% des décès. Le scénario adolescents prévient 37% des infections (c'est normal la majorité surviennent avant 10 ans), mais 36% des hospitalisations et 35% des décès (qui surviennent eux surtout après 10 ans). Quant au scénario mixte, il prévient 55% des infections, 31 % des hospitalisations et 25% des décès.

Les ratios bénéfices:coûts sont les suivants selon chaque scénario:

	Scénario enfants	Scénario adolescents	Scénario mixte
bénéfices directs	0,82:1	1.94:1	0,92:1
bénéfices indirects	3.76:1	4.08:1	3.80:1
bénéfices totaux	4.60:1	6.02:1	4.72:1
économies en Deutsche Mark	161 270 539	21 002 105	182 282 643

Du point-de-vue du gestionnaire du système de santé, le scénario "adolescents", est le seul qui permet d'économiser des coûts directs. Toutefois, du point-de-vue sociétal, ce scénario est le moins rentable en montant économisé. De ce point-de-vue le plus rentable est le scénario mixte. Les ratios bénéfices-coûts calculés pour le scénario "enfants" se compare à ceux de Lieu (directs=0,9:1, totaux= 5.4:1). Le seuil de rentabilité pour le coût du vaccin est de 35 \$US/dose.

3.3.5 Étude de Lieu et collaborateurs sur une stratégie de vaccination de rattrapage au niveau primaire et secondaire (1995) (97)

La question d'un programme universel mixte alliant une immunisation au premier anniversaire et un rattrapage vers 10 ans tel qu'étudié par Beutels, soulève la question de la stratégie d'immunisation de rattrapage: devrait-on vacciner d'emblée les jeunes ayant une histoire négative ou douteuse de varicelle, ou effectuer une sérologie au préalable? Cette question a été étudiée de façon exhaustive et élégante par Lieu et collaborateurs (97). A partir d'un arbre décisionnel et du calcul de probabilité de séropositivité et de séronégativité selon l'âge et des coûts estimés des vaccins et des tests, il semble que la vaccination présomptive soit la stratégie la plus efficiente chez les enfants de 6 à 12 ans,

mais cette stratégie ne l'est pas pour les adolescents de 13 à 17 ans. Cette information est importante dans l'élaboration des scénarios d'utilisation du vaccin au Québec.

3.3.6 Études économiques pour le personnel soignant hospitalier

Il est reconnu que la transmission nosocomiale du virus de la varicelle est un problème peut-être sévère et coûteux. Voilà pourquoi le personnel soignant en milieu hospitalier est identifié parmi les personnes pouvant être immunisées contre la varicelle (1). Weber et collaborateurs (98) a évalué en 1986 que les coûts associés au contrôle de la transmission de la varicelle en milieu hospitalier pouvaient atteindre 56 000 \$US annuellement. Dans son étude la source d'exposition se partageait également entre la varicelle (14 cas) et le zona (13 cas). Si les patients représentaient la principale source d'exposition (78%), le personnel soignant y contribuait également (11%, 2 varicelle et 1 zona). Tennenberg et collaborateurs (99) calcule des économies substantielles (45 000 \$US) en vaccinant les employés réceptifs d'un hôpital (environ 3% du personnel). Gray et collaborateurs (100) ont évalué cinq scénarios d'utilisation du vaccin chez le personnel soignant, évaluant entre autres la pertinence d'effectuer des sérologies de dépistage. Le scénario le plus efficace est de rechercher systématiquement une histoire antérieure de varicelle, de tester les employés avec une histoire douteuse ou négative et de vacciner les séronégatifs.

En conclusion, les études coûts-utilité démontrent des bénéfices sociétaux importants avec l'utilisation du vaccin, mais des coûts supplémentaires directs pour le système de soins. Le seul scénario permettant des économies pour le système de soins est celui de la vaccination des pré-adolescents ayant une histoire négative ou douteuse de varicelle antérieure, mais c'est celui qui génère les plus petites économies globales.

3.4 Les aspects épidémiologiques et sociétaux

3.4.1 Effets épidémiologiques d'un programme universel d'immunisation

C'est Halloran qui a le plus étudié, à partir d'un modèle mathématique précédemment publié (93), l'effet d'un programme universel d'immunisation contre la varicelle (101). A partir de trois niveaux de couverture vaccinale (50%, 70% et 97%) et de différentes prémisses sur le niveau d'efficacité du vaccin, Halloran tente d'établir l'effet sur l'incidence, la morbidité et le niveau de réceptivité à l'infection dans le temps. Les calculs basés sur de faibles niveaux d'efficacité du vaccin sont de peu d'intérêt compte tenu de la reproductibilité des niveaux d'efficacité du vaccin observés dans plusieurs études en situation contrôlée et de terrain. Deux observations sont intéressantes:

1- Une crainte importante est soulevée. Avec le déplacement de l'incidence de la varicelle vers les groupes plus âgés, y aura-t-il augmentation de la morbidité ? A cette question Halloran répond par la nécessité d'établir une forme de rattrapage chez le pré-adolescent et l'adulte pour réduire rapidement la morbidité observée et l'effet de déplacement vers les personnes plus âgées de l'incidence de la varicelle. Ce déplacement vers les plus de trente ans de l'incidence de la varicelle est observé dans tous les modèles. Toutefois cela ne s'accompagnerait pas nécessairement d'une augmentation de la morbidité dans la mesure où plus le niveau de couverture vaccinale augmenterait plus les cas de varicelle survenant seraient atténués. D'où l'importance de rattraper les adolescents et les adultes sans histoire de maladie ou d'immunisation.

2- A tous les niveaux de couverture vaccinale, la réceptivité des femmes en âge de procréer augmente. Ici encore il y a nécessité d'assurer un rattrapage de l'immunisation des pré-adolescentes.

Malgré ces calculs rassurants, plusieurs questions restent en suspens et méritent encore de la recherche:

- Y aura-t-il atténuation de la protection avec le temps et si oui aura-t-on besoin de doses de rappels ?
- Quel effet le vaccin aura-t-il sur la circulation du virus sauvage ?
- Une éventuelle réduction de la circulation du virus sauvage aura-t-elle pour effet d'augmenter l'incidence du zona, où la stimulation régulière de l'immunité cellulaire semble un facteur protecteur ?
- Quelle sera la contagiosité résiduelle des personnes vaccinées exposées au virus sauvage ?

Toutes ces questions restent présentement sans réponse.

D'autre part, une seule dose de vaccin en bas âge sera-t-elle suffisante pour atteindre l'objectif de santé publique visé? Répétera-t-on l'erreur commise avec la rougeole? En effet, lors de l'introduction de ce vaccin dans le calendrier régulier d'immunisation à la fin des années 1970, on croyait pouvoir éradiquer la rougeole avec un calendrier à une seule dose. La persistance d'éclotions de rougeole dans des milieux où la couverture vaccinale dépassait 85%, notamment au Québec en 1989 et en Ontario au début des années 1990 a démontré le contraire. Il est apparu que la survenue de rougeole chez des enfants vaccinés étaient dus à des échecs immunitaires primaires (absence d'immunité initiale) et non à des échecs secondaires (bonne réponse immunitaire initiale et atténuation avec le temps). Ce constat a amené le Comité consultatif national sur l'immunisation (CCNI) à revoir le calendrier d'immunisation de la rougeole et à recommander deux doses de vaccin séparées d'au moins un mois pour éliminer les échecs primaires (102). Cette stratégie allait à la fois permettre d'envisager l'élimination de la rougeole au Canada en plus d'économiser des montants substantiels (103). Avec un vaccin

contre la varicelle immunogène au moins à 90% après une dose chez l'enfant, ne devrait-on pas envisager une deuxième dose, à l'instar de la rougeole ? La question reste ouverte.

Une dernière question doit être soulevée. Il s'agit de l'impact que pourrait avoir la nouvelle approche de santé publique en vigueur au Québec depuis le début de 1998 où il n'y a plus de mesure d'exclusion systématique des enfants atteints de varicelle en milieu de garde ou en milieu scolaire. (104). En effet, cet avis donne suite à l'avis de la Société canadienne de pédiatrie publié en 1994 recommandant une approche en ce sens. Ce changement de politique pourrait avoir deux effets:

- le maintien d'enfants contagieux dans ces milieux pourrait devancer le moment d'exposition au virus sauvage;
- la levée de l'obligation d'exclusion pourrait réduire significativement les coûts sociétaux assumés par les parents et représentant plus de 90% des coûts associés à la varicelle.

Cette nouvelle politique en vigueur au Canada et au Québec n'est pas en vigueur aux États-Unis d'où proviennent les principales études épidémiologiques et coûts-bénéfices publiées dans la littérature médicale. Des études propres à la situation du Québec devront être entreprises pour mesurer l'effet de cette nouvelle politique sur l'épidémiologie de la varicelle et les coûts engendrés au Québec par cette infection.

3.4.2 Aspects sociétaux

Deux questions importantes se posent ici:

- Quelle est la perception du public et du personnel de santé de la varicelle et du zona ?

- Quelle est la perception du public et du personnel de santé de l'immunisation ?

Peu d'études ont évalué les perceptions du public sur la varicelle et une éventuelle immunisation contre cette maladie. Récemment au Québec un sondage a été effectué auprès des parents d'une cohorte de 2255 enfants de 9 à 11 ans dans le cadre d'un suivi à long terme de l'immunisation contre l'hépatite B (55). Il s'agissait donc d'une cohorte non représentative de l'ensemble de la population du Québec parce que initialement favorable à l'immunisation. Un questionnaire autoadministré proposait des questions sur la survenue de varicelle chez leur enfant et leur perception de l'utilité d'un éventuel vaccin. Parmi ce groupe de parents déjà favorables à l'immunisation, 39% de ceux-ci croient qu'un vaccin contre la varicelle serait peu utile ou pas du tout utile. De plus, mentionnent les auteurs, une majorité de parents qui ont exprimé une opinion défavorable au vaccin on mentionné que la varicelle n'était pas une maladie grave.

Il n'existe pas d'étude sur la perception du personnel de santé de la varicelle et d'une éventuelle immunisation. Toutefois, cette immunisation fait l'objet de controverse dans les journaux médicaux. Plusieurs éditoriaux et correspondance en font état (105-108). Les auteurs d'éditoriaux eux-mêmes témoignent de l'existence d'une controverse dans la communauté médicale. L'existence de politiques d'utilisation du vaccin différentes de celle des États-Unis, notamment en Europe (109) où l'Autriche, la France, l'Allemagne, la Grèce, l'Italie, le Luxembourg, le Portugal et la Suisse n'ont homologué le vaccin que pour une utilisation chez les patients à risque seulement et leurs contacts, une indication paradoxalement homologuée de façon restreinte aux États-Unis, ajoute à la controverse.

Plotkin résume bien les préoccupations apportées par les opposants à l'immunisation universelle (106):

- la bénignité de la varicelle;
- les changements épidémiologiques qu'apporteront l'immunisation et le déplacement de la maladie vers les groupes plus âgés à morbidité plus élevée;
- la possible atténuation de la l'immunité avec le temps;
- le coût trop élevé du vaccin;
- le milieu académique n'a encore jamais rencontré un vaccin qu'il n'aimait pas (autrement dit: parce qu'un vaccin existe on doit l'utiliser).

A cela s'ajoute, de façon plus générale, un discours antivaccinaliste organisé. La survenue d'événements comme le sang contaminé, et les controverses soulevées autour de l'immunisation en 1994 par Guylaine Lanctôt, quelques mois auparavant par Byron Hyde au sujet de la possible association entre le syndrome de fatigue chronique et l'immunisation contre l'hépatite B.

Depuis le début de 1998 seulement, les controverses soulevées par Wakefield en Grande-Bretagne sur une hypothèse d'association entre l'immunisation contre la rougeole et la survenue de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et d'autisme (110) et, en mars 1998, en France par le docteur Philippe Jakubowicz (111) et sur l'association entre l'immunisation contre l'hépatite B et la sclérose en plaques et plusieurs maladies immunitaires, contribuent à semer le doute dans l'esprit du public sur la sécurité des produits immunisants mais surtout sur la pertinence des programmes publics d'immunisation. Ces discours antivaccinalistes ont des effets mesurables sur les couvertures vaccinales. Par exemple, le tapage publicitaire autour du livre de Guylaine Lanctôt en 1994 a réduit d'environ 10% la couverture vaccinale cette année là (données

de surveillance des couvertures vaccinales, Dr B.Duval, MSSS communication personnelle). Cette année, l'association entre la vaccination rougeole et l'autisme par Wakefield, a fait chuter d'un mois à l'autre d'environ 5% la couverture vaccinale contre la rougeole en Grande-Bretagne (112). Si pour des maladies reconnues comme graves comme la rougeole et l'hépatite B et des produits immunisants et sécuritaires donnant peu d'effets secondaires comme ceux contre la rougeole et l'hépatite B, ce dernier n'étant qu'un antigène et n'étant même pas un virion complet et suscitant de telles controverses, qu'en sera-t-il avec un vaccin vivant atténué, cinq fois plus cher que le vaccin rougeole (7 \$Can) ou hépatite B (8 \$Can/dose) donnant environ 30% de réactions locales importantes et 5% de rash vésiculaires potentiellement transmissibles pour prévenir une maladie perçue par le public et les professionnels de la santé comme bénigne ?

Au-delà de l'épidémiologie et des études coûts-utilité, c'est la perception de la maladie comme bénigne par rapport à l'effort requis pour vacciner qui risque d'être l'écueil le plus infranchissable à la mise en place d'un programme universel d'immunisation contre la varicelle.

3.5 Les aspects politiques et administratifs

Au Québec, les maladies prévenables par l'immunisation sont reconnues comme une priorité nationale de santé publique et sont nommées dans l'objectif 14 de la politique de la santé et du bien-être du Gouvernement du Québec (113,114). Le budget total d'achat des produits immunisants est passé de 11 M \$ en 1991 à 17 M \$ en 1997, une augmentation de 55% en 6 ans. L'introduction d'un vaccin contre *Haemophilus influenzae* type b dès l'âge de 2 mois en 1992, l'immunisation systématique contre l'hépatite B en quatrième année en 1994, le changement de vaccin contre la poliomyélite du vivant atténué oral à l'inactivé injectable en 1996, l'ajout d'une deuxième dose de vaccin rougeole-rubéole-oreillons à l'âge de 18 mois en 1996, l'introduction des vaccins coqueluche acellulaires en janvier 1998 et l'augmentation graduelle des quantités de vaccin contre l'influenza expliquent cette augmentation (MSSS et Comité sur l'immunisation du Québec, communication personnelle). La liste des changements à venir est également longue: introduction d'un programme sélectif d'immunisation contre les pneumocoques (1,4 M \$/an sur cinq ans, puis 500 000 \$/ an par la suite) à l'automne 1999, programme sélectif d'immunisation contre l'hépatite A, vaccin coqueluche acellulaire à l'adolescence, vaccin pneumocoque pédiatrique. Le vaccin contre la varicelle devra s'inscrire dans cette compétition pour des fonds publics limités. Au minimum, en prévoyant une seule dose à 12 mois, à 35 \$ Can/dose (le coût de 35 \$US serait en fait 50 \$Can au taux de change actuel) avec une cohorte de naissance de 85 000 enfants le programme coûterait, en vaccin seulement, 3M \$ avec une couverture à 100%. Est-ce que la varicelle sera une priorité politique ?

Sur le plan administratif, deux contraintes importantes vont ajouter des insatisfactions et des coûts dans le réseau de santé publique:

1. la nécessité de conserver le vaccin congelé jusqu'au moment de l'administration. Le seul vaccin congelé utilisé dans les programmes d'immunisation a été le vaccin poliomyélite trivalent oral (VPTO). Heureusement, il était oral. Avec un vaccin congelé, il faut s'attendre à ce que le niveau de perte puisse atteindre 5%, comme cela a été observé avec le vaccin VPTO. Une étude de stabilité de température effectuée dans 5 régions du Québec a démontré, pour des vaccins qui devaient être tous conservés entre 2°C et 8°C, que 7% d'entre eux sortaient de la zone de sécurité thermique au cours du transport (115). Que se passera-t-il avec un seul vaccin particulier qui devra être conservé congelé ?
2. le fait que ce soit un vaccin monovalent. Cela signifie une injection supplémentaire à la même séance. Cela signifie plus de temps pour l'administrer, plus de réticence de la part des parents et des enfants et éventuellement impact sur la couverture vaccinale.

Ces deux éléments ne sont pas négligeables sur le plan opérationnel.

3.6 Conclusion sur la revue de la littérature et des enjeux

Cette revue de la littérature et des enjeux démontre que l'utilisation des vaccins contre la varicelle qui seront prochainement disponibles au Canada est une question éminemment complexe qui doit tenir compte à la fois des caractéristiques du vaccin, de l'épidémiologie de l'infection, des études coût-bénéfice, mais aussi de la perception dans la population et chez le personnel soignant de la maladie, de l'immunisation et de l'utilité d'intervenir. Voyons maintenant les scénarios possibles.

4-Résultats

4.1 La varicelle

4.1.1 Nombre de cas et distribution selon le sexe (tableau 1)

De 1991 à 1995, 1520 cas de varicelle ont été répertoriés dans le fichier central d'hospitalisations MED-ECHO au Québec (1127 où la varicelle était citée en diagnostic principal et 393 en diagnostic associé). La répartition selon le sexe montre une légère dominance masculine (55% vs 45%)(ratio homme:femmes 1.2:1). Kuhn en 1997 (54) observait un ratio similaire lors d'une revue des cas hospitalisés pour varicelle dans un hôpital pédiatrique canadien (ratio 1.5:1).

On observe, de plus, que la distribution annuelle du nombre de cas varie beaucoup entre 1991 et 1995 passant de 149, en 1991, à 502, en 1995, avec une moyenne de 304. La figure 1, à la page , illustre ces données.

4.1.2 Distribution selon l'âge (tableau 2)

La distribution selon l'âge révèle que 67,5 % des cas, soient environ les deux tiers, avaient moins de 10 ans.

La figure 2, à la page 47, présente la fréquence des hospitalisations selon l'âge. La courbe d'augmentation légère de fréquence entre 20 et 40 ans pourrait correspondre aux cas survenant chez les adultes en contact avec des enfants. C'est l'âge des jeunes parents et des jeunes adultes travailleurs.

FIGURE 1 : VARICELLE
Nombre d'hospitalisations par année selon le sexe
Québec - 1991-1995

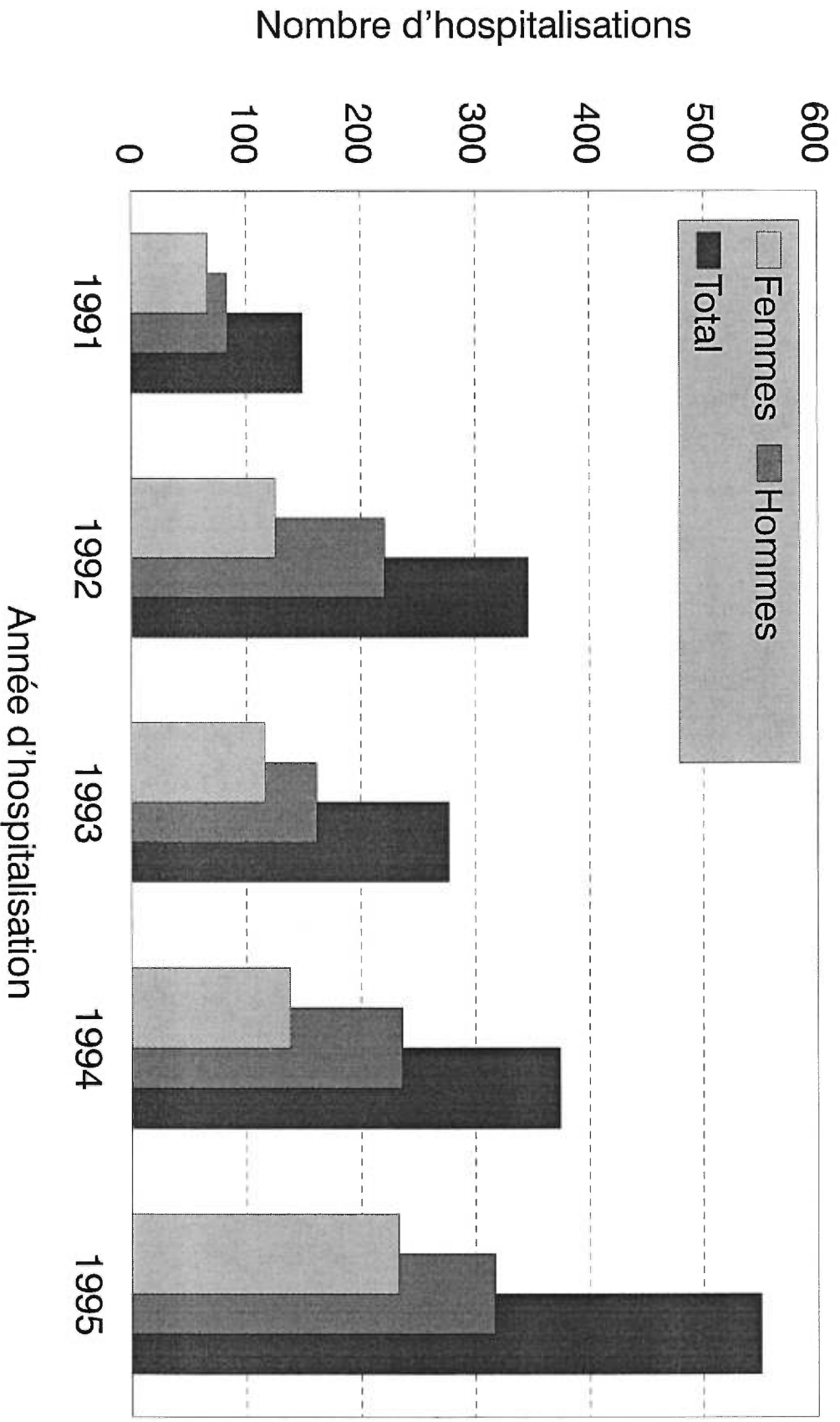
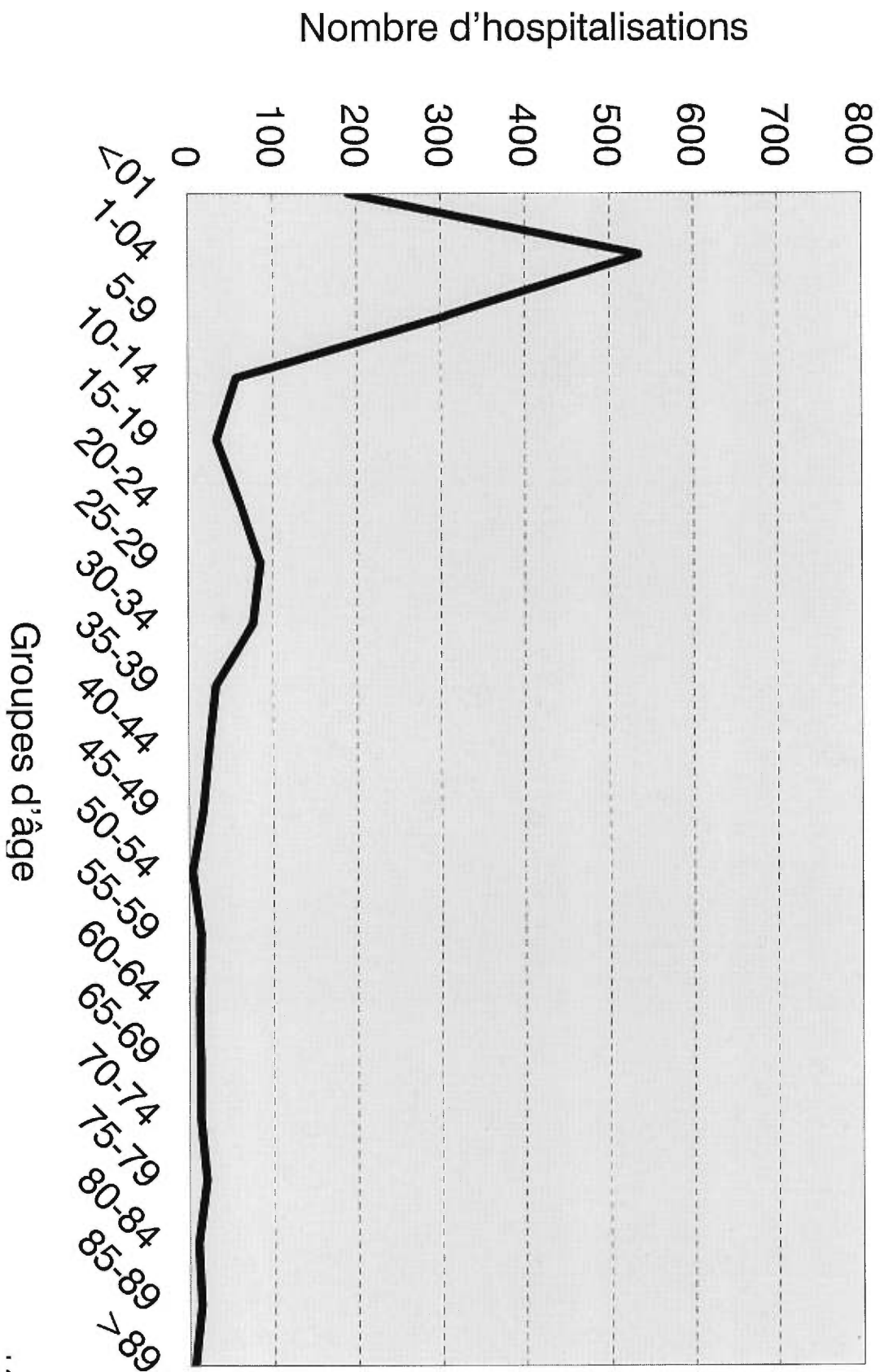


FIGURE 2 : VARICELLE
Nombre d'hospitalisations par groupe d'âge
Québec - 1991-1995



4.1.3 Distribution territoriale (tableau 3)

Ce tableau présente les hospitalisations selon le lieu de résidence des patients. Des patients de toutes les régions du Québec ont été hospitalisés pendant la période à l'étude. Le taux d'hospitalisation annualisé par 100 000 est de 4,4 pour l'ensemble du Québec. Huit régions ont le taux du Québec (4), quatre régions ont un taux de 7, deux un taux de 1,5-2, deux un taux de 5,5. Quant aux régions 17 (Cris/Baie James) et 18 (Nunavik), les populations étant inférieures à 10 000 personnes, les taux par 100 000 reflètent difficilement la même réalité que dans les autres régions.

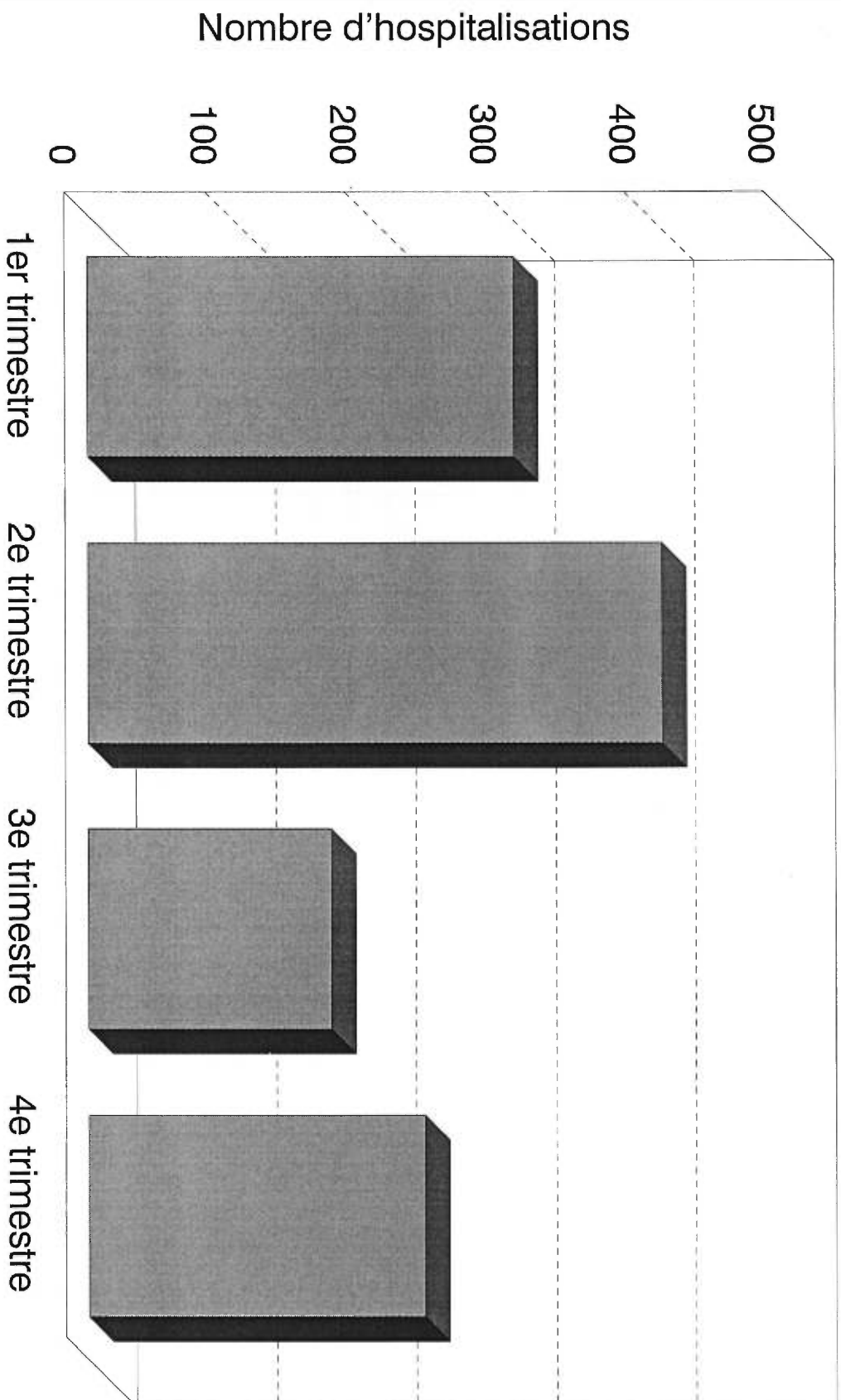
4.1.4 Distribution saisonnière et annuelle (tableau 4)

La répartition des hospitalisations par trimestre montre que plus du tiers (37%) d'entre elles ont lieu dans le deuxième trimestre (avril à juin) et près des deux tiers (64%) dans le premier semestre. Cette observation est compatible et superposable avec l'épidémie annuelle de varicelle classiquement observée en hiver et au printemps (1,56). La figure 3 à la page 49, montre que le nombre d'hospitalisations est supérieur à 250 de janvier à juin et inférieur à 250 de juillet à décembre.

4.1.5 Durée de séjour à l'hôpital (tableau 5)

Le tableau 5 présente les durées de séjour à l'hôpital pour les hospitalisations où le diagnostic principal était la varicelle, donc celles où l'hospitalisation pouvait être le plus directement relié à la varicelle. On observe ainsi que pour 88 % des hospitalisations, la durée de séjour était inférieure à 10 jours et 97,8 % était inférieure à 20 jours. La durée moyenne de séjour était de 7,2 jours avec une médiane de 4 jours. On observe dans la

FIGURE 3 : VARICELLE
Nombre d'hospitalisations par trimestre
Québec - 1991-1995



littérature que la durée de séjour moyen aux États-Unis est de 4,2 jours (50) et en France de 6,8 jours (57). Les durées médianes ne sont pas disponibles. Les durées de séjours observées à partir de nos données sont compatibles avec ce qui est observé dans la littérature. Il faut tenir compte que l'observation est brute et pourrait, pour les durées de séjour supérieures à 10 jours, s'expliquer par d'autres diagnostics que la varicelle. La durée de séjour hospitalier est également compatible avec la durée connue de la maladie.

4.1.6 Estimation de l'incidence de la varicelle et des hospitalisations pour varicelle (tableaux 6 à 9)

Un des buts principaux de ce travail est l'estimation du nombre de cas et de l'incidence de la varicelle, globalement et par groupe d'âge. Les estimations ont été faites de trois façons:

1-En appliquant à **chaque groupe d'âge** de la population du Québec les **taux d'incidence par groupe d'âge** rapportés dans la littérature. A partir du nombre de cas, un calcul du nombre d'hospitalisations attendues était fait et comparé au nombre d'hospitalisations observées.

2-En appliquant à la **population globale** du Québec, les **taux d'incidence globaux** rapportés dans la littérature. A partir du nombre de cas, un calcul du nombre d'hospitalisations attendues était fait et comparé au nombre d'hospitalisations observées.

3-En calculant le nombre de cas à partir des taux d'hospitalisations rapportés dans la littérature par groupe d'âge.

Première démarche:

Nous avons appliqué à la population québécoise obtenue par les données du recensement de 1991 fournis par Statistiques Canada, les taux d'incidence calculés par groupe d'âge par Choo en 1995 à partir d'un échantillonnage d'une population de HMO (Health Maintenance Organization) à Boston (3) offrant des services médicaux à une population de près de 500 000 personnes, par Wharton en 1990 (2,56) à partir des données d'hospitalisations nationales américaines basées sur l'ensemble de la population, de façon un peu similaire à celle de ce travail, et enfin, par le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) d'Atlanta en 1996 à partir des enquêtes téléphoniques populationnelles (National Health Interview Survey - NHIS) réalisées entre 1980 et 1990 (1).

L'application de ces taux par groupe d'âge permet de calculer le nombre de cas attendus (voir tableau 6A). Si ces taux avaient été appliqués à la population québécoise, nous aurions observé sur une base annuelle dans les années 1991 à 1995 au Québec de 60 000 (Choo) à 90 000 cas (NHIS) de varicelle pour des taux de 874 à 1318 / 100 000 personnes-années (voir Tableau 6B). Ces chiffres sont intéressants dans la mesure où le niveau de contagiosité de la varicelle laisse croire que l'incidence annuelle devrait s'approcher de la cohorte de naissance. Or, au Québec on observe un nombre de naissances variant de 85 000 à 90 000. A cet égard, les taux calculés par Wharton et par le NHIS semblent plus compatibles avec ce qui est observé au Québec.

A partir du nombre de cas de varicelle attendus et du nombre d'hospitalisations observées, il est possible d'estimer les taux d'hospitalisation par 1000 cas de varicelle (voir tableau 6 C). Pour calculer l'intervalle probable des taux d'hospitalisation nous avons utilisé la moyenne d'hospitalisation par groupe d'âge de 1991 à 1995 et l'année de plus haute fréquence soit 1995. Si le tableau 2 nous laissait pressentir que les taux

d'hospitalisations étaient plus élevés chez les personnes plus âgées, le calculs des taux d'hospitalisations à partir des nombres observés et des incidence attendues par groupes d'âge nous permet de la confirmer. Les taux d'hospitalisations sont les plus élevés chez les plus de 20 ans dans les trois scénarios. L'incidence la plus élevée est observée à partir des données de Wharton et pourrait atteindre 82/1000 cas, mais il se situerait en moyenne à 30/1000 cas en calculant toutes les hypothèses. Les hospitalisations chez les préscolaires de moins de 5 ans est le deuxième groupe où le taux d'hospitalisation est le plus élevé avec une moyenne de 7/1000 cas. Enfin les taux d'hospitalisations globaux observés sont supérieurs à ceux calculés par les auteurs. En effet, dans le cas de Choo, il rapporte des taux de 1/250, et nous calculons à partir des hospitalisations québécoises des taux de 1/120 à 1/200. Pour Wharton, elle rapporte des taux de 1/400, et nous calculons des taux situés entre 1/165 et 1/275. Il est donc permis de croire que les données d'hospitalisation fournies par MED-ECHO ne sous-estiment pas de beaucoup, le nombre d'hospitalisations réel.

Choo et Wharton ont calculé des taux d'hospitalisations pour les mêmes groupes d'âge. Le tableau 7 présente le nombre d'hospitalisations attendues par groupe d'âge en appliquant les taux d'hospitalisations aux nombre de cas calculés dans le tableau 6. Si on compare ce nombre d'hospitalisations attendu à la moyenne d'hospitalisations observées au Québec pendant la période 1991-1995 et au nombre d'hospitalisations observées en 1995, l'année où le nombre était le plus grand, des observations intéressantes peuvent être faites. D'abord le nombre total de cas attendus et observés est dans le même ordre de grandeur. La similitudes des chiffres de Wharton et du Québec en 1995 étonne, et va dans le sens de la confirmation de la validité du fichier MED-ECHO pour les diagnostics de varicelle. D'autre part, la répartition du nombre d'hospitalisations par groupe d'âge est particulièrement intéressante. Le nombre d'hospitalisations observé semble moins important que le nombre attendu avant l'âge de 5 ans. C'est le contraire après l'âge de 20 ans. Cette observation va dans le même sens

que celle faite au tableau 2 sur la fréquence plus importante d'hospitalisations par rapport au nombre de cas avec l'âge. Elle va également dans le sens des observations de gravité plus importante de la maladie avec l'âge adulte (1,50,56).

Deuxième démarche:

On peut tenter de calculer le nombre total d'hospitalisations attendues en appliquant des taux d'incidence globaux à l'ensemble de la population du Québec. Deux taux d'incidence peuvent nous permettre ces calculs présentés au tableau 8. Wharton estime que l'incidence globale de la varicelle aux États-Unis d'Amérique est de 1498/100 000 personnes-années. En France, une étude basée sur des médecin sentinelles et publiée dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire (57), rapporte une incidence globale de 1094/ 100 000 personnes-années. L'application de ces taux à la population québécoise en 1991 nous donne un nombre de cas attendu de 103 235 et 75 393, respectivement. Ici encore nous gravitons autour de la cohorte annuelle de naissance.

Par ailleurs, quatre auteurs américains proposent des taux d'hospitalisation globaux variant de 1/250 à 1/600. L'application de ces taux au nombre de cas attendus nous donne un nombre d'hospitalisations attendu. La comparaison de ces nombres attendus avec les nombres observés pourrait nous donner le taux d'hospitalisation à appliquer vraisemblablement au Québec. Ici encore, l'incidence calculée aux États-Unis (1498/100 000 personnes-années) et des taux d'hospitalisations situés entre 1/250 et 1/400, offrent le nombre d'hospitalisations attendus le plus près du nombre d'hospitalisations observées dans le fichier MED-ECHO pour la période à l'étude.

Troisième démarche:

Enfin, l'application des taux d'hospitalisations calculés par les quatre auteurs

américains aux nombres d'hospitalisations observés dans l'année la plus petite, dans l'année la plus grande et dans la moyenne des années 1991 à 1995 permet de créer, à partir des données observées, 12 cellules présentant le nombre de cas estimé et l'incidence par 100 000 personnes-années (voir tableau 9). Ainsi, l'incidence globale se situerait entre les deux extrêmes 540 et 4371/100 000, la moyenne des 12 cellules étant de 2079/ 100 000 personnes années.

En conclusion, on pourrait donc estimer que l'incidence globale de la varicelle au Québec entre 1991 et 1995 se situe vraisemblablement entre 1223 (calcul du tableau 6B) et 2079 (calcul du tableau 9)/100 000 personnes années. Le tableau 8 proposant une incidence d'environ 1500/100 000 permettant d'observer un nombre d'hospitalisation attendu le plus près du nombre d'hospitalisation observé dans notre étude. Le tableau 7 confirmant la similitude des estimations de Wharton appliquées à la population québécoise avec les observations effectuées.

4.1.7 Diagnostics associés

Choo et Wharton ont identifié les numéros de diagnostics de CIM-9 qui pourraient être interprétés comme des complications de la varicelle. Le tableau 10 présente le nombre de diagnostics associés aux 1520 cas de varicelle hospitalisés entre 1991 et 1995. Des diagnostics à retenir selon Choo et Wharton, on obtiendrait les 215 complications suivantes directement attribuables à la varicelle pour la période de cinq ans à l'étude (voir figure 4 à la page 55):

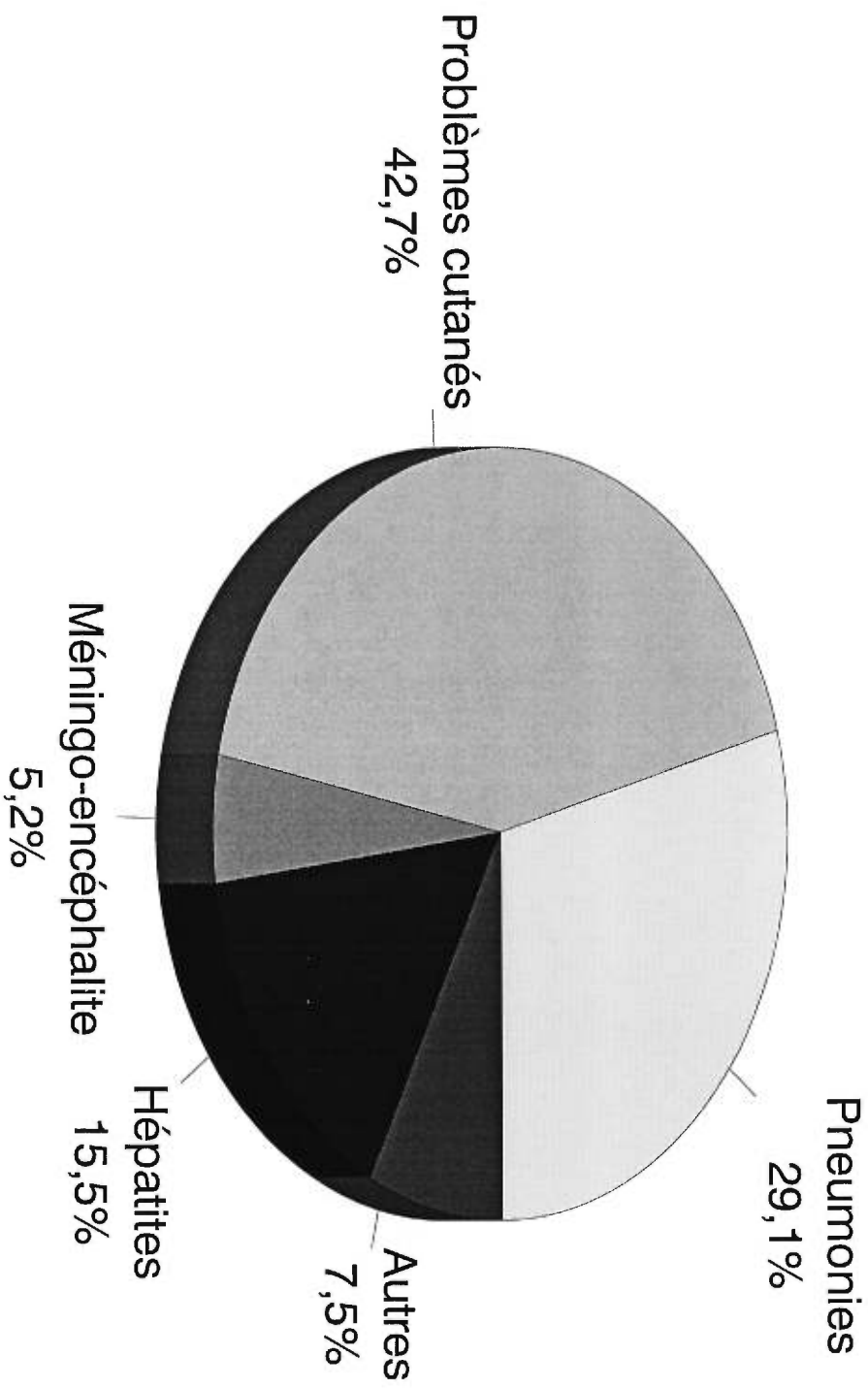
- 91 surinfections bactériennes cutanées
- 62 pneumonies
- 33 hépatites
- 11 méningo-encéphalites
- 2 syndromes de Guillain-Barré
- 16 manifestations systémiques sévères (11 septicémies et 5 chocs)

FIGURE 4 : VARICELLE

Diagnosics associés à la varicelle

Québec - 1991 -1995

N = 215



L'ordre des complications est tout à fait compatible avec ce qui a déjà été rapporté dans la littérature (3,4,54,60).

On observe, par ailleurs, que 98 patients avaient une condition d'immunodéficience, condition reconnue comme à risque de manifestation sévère de varicelle. Ces 98 cas se répartissaient ainsi: 39 néoplasies, 30 immunodéficiences héréditaires, 22 greffés et 7 cas d'infection par le VIH.

Enfin, 32 cas sont survenus en association avec des anomalies congénitales sans qu'il soit possible de confirmer ou d'infirmer des stigmates de varicelle congénitale. A première vue, les diagnostics rapportés ne semblent pas liés à des manifestations cliniques de syndrome de varicelle congénitale. Une revue des dossiers serait nécessaire pour conclure.

4.2 Le zona

A des fins descriptives nous avons analysé brièvement les hospitalisations pour zona (CIM-9 # 053.). Nous souhaitons mesurer l'importance de ce phénomène peu étudié au Québec.

4.2.1 Nombre d'hospitalisations par année selon le sexe (tableau 11)

Le nombre total d'hospitalisations pour zona pendant la période à l'étude est de 8569. Ce nombre, beaucoup plus élevé que les hospitalisations observées pour varicelle, varie de 1275 en 1991 à 1963 en 1995 pour une moyenne de 1714 hospitalisations par année. A première vue, l'impact du zona semble beaucoup plus important sur le système de soins que celui de la varicelle. Même en ne gardant que le nombre d'hospitalisations où le zona est un diagnostic principal, il en reste 5589, soit une moyenne de 1118 cas par année pour la période à l'étude. Ce nombre est presque quatre fois plus élevé que le

nombre annuel moyen d'hospitalisations pour varicelle, en diagnostic principal et secondaire.

Par ailleurs, la figure 5, à la page 58, illustre bien la tendance à la hausse des hospitalisations pour zona de 1991 à 1995. Cette tendance à la hausse a déjà été observée aux États-Unis (56). Le ratio hommes:femmes, s'il est de 1.2:1 dans le cas de la varicelle, il est inversé dans le cas du zona 1:1.5.

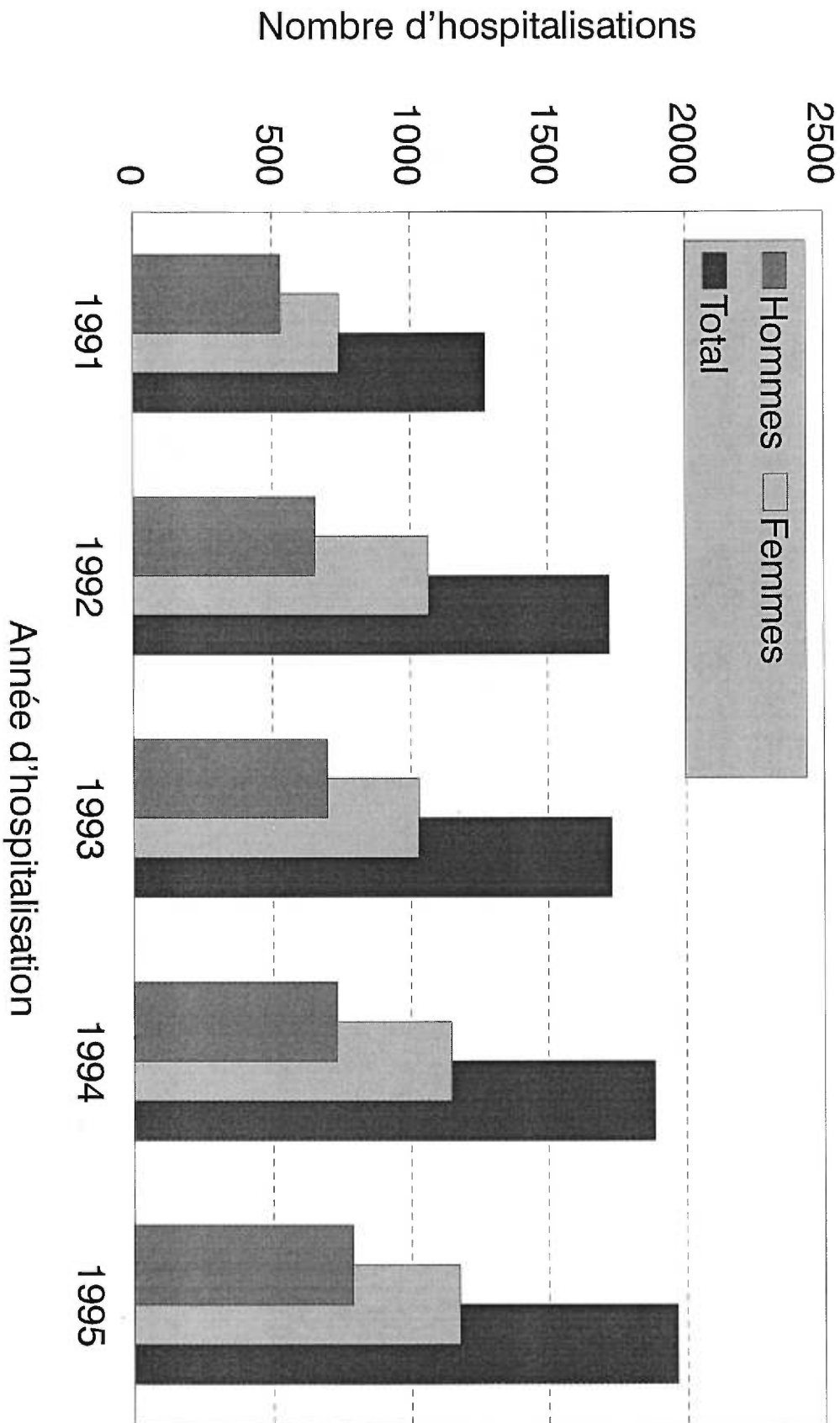
4.2.2 Nombre d'hospitalisations par groupe d'âge (tableau 12)

Le taux d'hospitalisation est de 25/100 000 (H=20, F=29), avec des taux plus élevés chez les personnes plus âgées. Ainsi la médiane se situe à 75 ans. Les trois quarts des hospitalisations surviennent après l'âge de 65 ans. Le taux d'hospitalisation passe de 7/100 000 avant 65 ans à 111/100 000 après 65 ans. Cette distribution des hospitalisations par groupe d'âge est compatible avec l'incidence de la maladie par groupe d'âge dépassant 700/100 000 après l'âge de 65 ans selon les auteurs cités par Wharton (56). Même si le zona est moins contagieux que la varicelle, le nombre important de cas de zona oblige à prendre en compte ce réservoir non négligeable de virus dans la population dans une perspective de contrôle des effets du virus varicelle-zoster.

4.2.3 Estimation du nombre de cas de zona dans la population

Wharton (56) décrit des taux d'incidence de zona par groupe d'âge à partir des études de Hope-Simpson (31) et Guess (58). Ces taux d'incidence appliqués aux données de recensement de 1991 au Québec permettent d'estimer le nombre de cas de zona attendus par groupe d'âge. Le tableau 13 présente les données. Au total environ 18 000 cas de zona seraient prévisibles. Deux calculs peuvent alors être effectués: le taux d'hospitalisation pour zona, et le taux de zona par cas de varicelle.

FIGURE 5 : ZONA
Nombre d'hospitalisations par année selon le sexe
Québec - 1991-1995

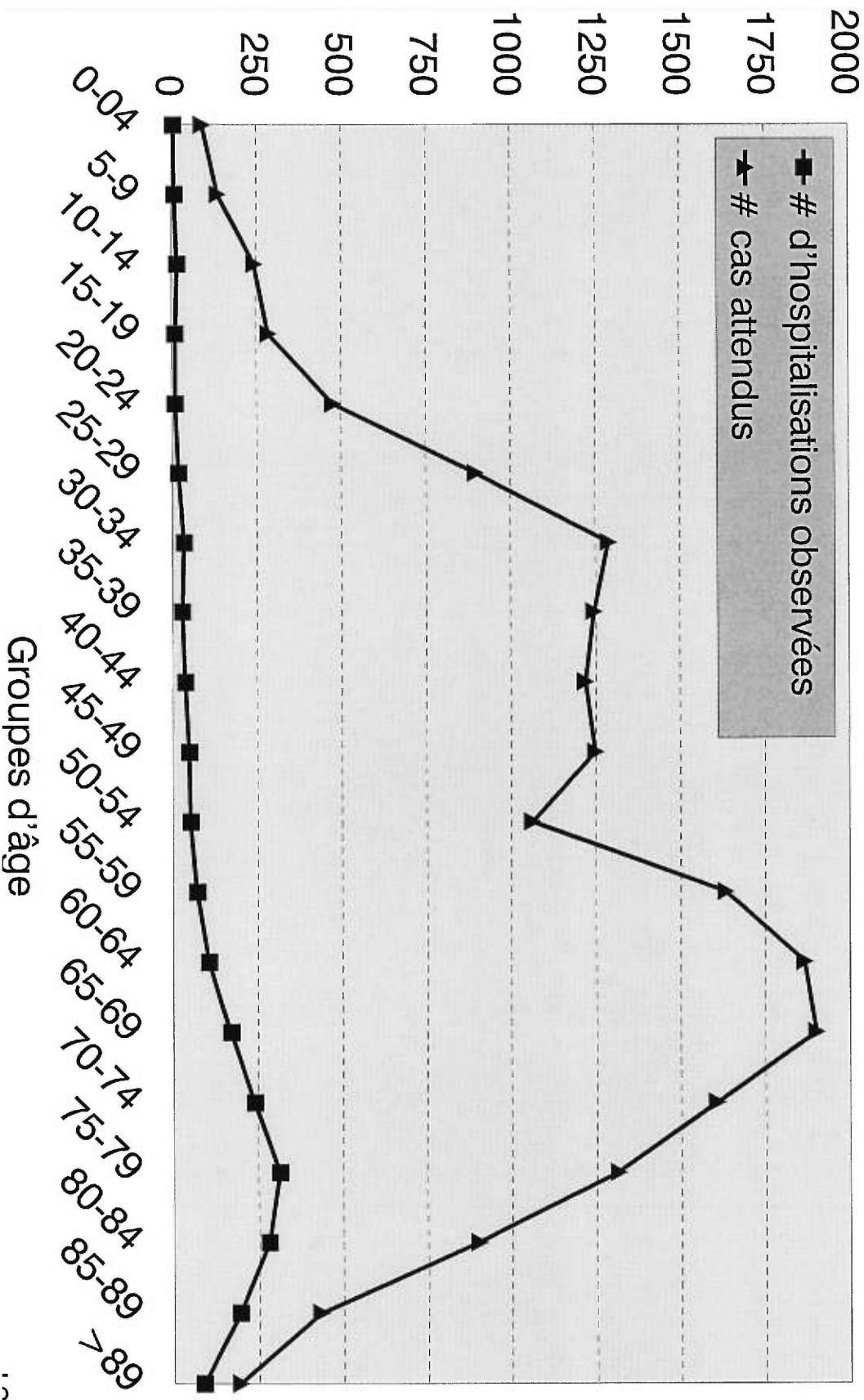


Les données d'hospitalisation par zona permettent d'observer que globalement environ 10% des cas de zona seront hospitalisés. En raffinant les calculs, puisque les trois quarts des hospitalisations surviennent après l'âge de 65, après cet âge c'est 20% des cas de zona attendus qui seraient hospitalisés, ce qui n'est pas négligeable.

A partir du nombre de cas attendu de varicelle, on peut estimer qu'environ 15% des personnes ayant fait la varicelle feront un zona. Ce pourcentage correspond exactement au pourcentage attendu décrit dans la littérature (1).

La figure 6, à la page 60, présente, en superposition, la distribution annualisée du nombre de cas de zona attendus et du nombre moyen d'hospitalisations observées dans la période à l'étude par groupe d'âge.

FIGURE 6 : ZONA
Nombre de cas attendus et nombre d'hospitalisations observées
par groupe d'âge
Québec - 1991-1995



4.3 Faits saillants

Des résultats obtenus à partir des données observées, retenons les faits saillants suivants:

Pour la varicelle:

- de 1991 à 1995, 1520 cas de varicelle ont été hospitalisés au Québec, avec une moyenne annuelle de 304 cas;
- les deux tiers (67,5%) des hospitalisations pour varicelle sont survenues avant l'âge de 10 ans;
- le taux d'hospitalisation est quatre fois plus important après l'âge de 20 ans que chez l'enfant pré-scolaire où l'incidence de la maladie est maximale;
- le taux d'hospitalisation au Québec est de 4,4/100 000 personnes-années, et comparable d'une région à l'autre;
- les hospitalisations pour varicelle surviennent dans les deux tiers des cas en hiver et au printemps, suivant en cela l'épidémiologie connue de la maladie;
- La durée d'hospitalisation est en moyenne de 7,2 jours et la médiane se situe à 4 jours;
- le nombre annuel estimé de cas, à partir des données d'hospitalisation, se situerait globalement entre 75 000 et 103 000
- le taux d'incidence se situerait entre 1223 et 2079 personnes-années.

Pour le zona:

- de 1991 à 1995, 8569 hospitalisations pour zona ont eu lieu au Québec, pour une moyenne annuelle de 1714 (1275-1963). Pour 5589 (65%) d'entre elles, le zona était le diagnostic principal;
- il y a chaque année, cinq fois plus d'hospitalisations pour le zona que pour la varicelle;

- 75% des hospitalisations pour zona surviennent après l'âge de 65 ans;
- on estime qu'environ 18 000 cas de zona surviennent chaque année, dont 10% seront hospitalisés;
- 20% des cas de zonas survenant après l'âge de 65 ans sont hospitalisés.

Pour la comparaison entre les données observées et les données attendues basées sur la littérature:

- il y a similitude, pour la varicelle et le zona, entre les données attendues et les données observées.

5-Discussion

5.1 Épidémiologie de la varicelle et du zona au Québec

5.1.1 La varicelle

Il n'est pas facile de tenter de mesurer l'impact populationnel de la varicelle à partir des données d'hospitalisation. Les seules données populationnelles disponibles au Canada ont été publiées en 1988 et 1997 (33,59) et sous-estiment grandement la réalité puisqu'elles sont basées sur les déclarations passives des cas. Or, la varicelle n'est pas à déclaration obligatoire dans 4 provinces et territoires canadiens (Québec, Ontario, Manitoba et Ile-du-Prince-Edouard). On comprend mieux ainsi, qu'il faille trouver d'autres façons d'évaluer l'épidémiologie de la varicelle au Québec. Les données d'hospitalisation fournies par le fichier MED-ECHO est une de ces approches.

Les analyses faites sur les données d'hospitalisation du fichier MED-ECHO pour la varicelle et le zona nous montrent qu'il s'agit d'une source intéressante pour évaluer l'épidémiologie du virus varicelle-zoster dans la population québécoise. En effet, la similitude entre les données observées fournies par le fichier MED-ECHO et les données attendues calculées à partir des taux obtenus dans la littérature permettent de conclure que les données du fichier MED-ECHO sont comparables aux données des fichiers utilisés aux États-Unis et en Europe pour décrire l'épidémiologie de la varicelle et du zona. Cette observation va dans le sens de l'hypothèse que nous formulions, à savoir que s'il y avait des diagnostics pour lesquels le fichier MED-ECHO serait fiable il s'agirait d'abord de la varicelle et du zona, deux maladies pour lesquelles les manifestations cliniques sont suffisamment caractéristiques pour être discriminantes. Malgré les biais qui peuvent survenir à cause de la façon dont le fichier MED-ECHO est constitué (erreurs dans la façon dont est remplie la feuille sommaire d'hospitalisation, erreurs de transcriptions) notre analyse semble démontrer que ces biais sont moins significatifs pour la varicelle et le zona.

De plus, si les données sont similaires, c'est qu'elles doivent refléter une situation épidémiologique similaire entre le Québec, les États-Unis et l'Europe. Cette conclusion n'est pas étonnante dans la mesure où la varicelle est une maladie très contagieuse qui infecte presque toute les populations des pays occidentalisés. Les modélisations appliquées aux populations des États-Unis et de l'Europe sur l'effet du vaccin contre la varicelle seraient donc applicables à la population du Québec.

La période à l'étude, 1991 à 1995, était celle où les données d'hospitalisation étaient les plus complètes. Aux États-Unis, les données de surveillance de la maladie dans la population générale (56) révèlent qu'une épidémie annuelle survient de façon régulière, surtout en hiver et au printemps. La situation est comparable au Québec. On devrait donc observer un nombre d'hospitalisation assez constant d'une année sur l'autre. Nos données démontrent toutefois une certaine variabilité dans le nombre d'hospitalisations pour varicelle en diagnostic principal et secondaire allant de 149 en 1991 à 502 en 1995. Il peut être intéressant de mentionner que nous avons obtenu les données pour les années antérieures à 1991. Il y avait moins de 100 cas totaux pour toute la période s'étendant de 1973 à 1991, comme si l'information n'était pas colligée ou l'était particulièrement imparfaitement. Il semblerait que cet état de fait s'explique par des raisons administratives.

L'année 1991 est la première où le nombre d'hospitalisations totales pour varicelle correspond à un nombre plausible. On observe d'ailleurs une meilleure consistance du nombre d'hospitalisations de 1992 à 1995, variant de 245 en 1993 à 502 en 1995. Les cliniciens de l'hôpital Saint-Justine de Montréal, confirment que 1995 avait été une année particulièrement importante pour le nombre de d'hospitalisations (Dr Bruce Tapiero, communication personnelle). La dominance masculine dans les hospitalisations pour varicelle est constante dans chacune des années pour un ratio hommes:femmes de 1.2:1, donnée consistante avec ce qui a été observé dans un hôpital pédiatrique albertain où le ratio était de 1.5:1 (54).

Une étude rétrospective par questionnaire publiée récemment au Québec (55) sur un échantillon québécois de 2255 enfants, révélait un taux d'incidence cumulative à 10 ans de 93%. La distribution selon l'âge nous apprend que si 93% des cas surviennent avant l'âge de 10 ans, le même groupe ne représente que 67,5 % des hospitalisations. Si ces chiffres sont représentatifs de l'ensemble de la population, et il y a tout lieu de le croire, le petit nombre de cas de varicelle survenant après l'âge de 10 ans (environ 7%) contribuerait à près du tiers (32,5%) de toutes les hospitalisations. Cette constatation va dans le sens des observations épidémiologiques (1,2,56) d'une gravité plus importante de la varicelle avec l'âge. Ces données sont également consistantes avec les observations de la littérature (56). Cette donnée est particulièrement importante parce qu'elle soulèvera toute la question de l'objectif du programme d'immunisation et de la couverture vaccinale qui, si elle est trop faible, pourrait créer une cohorte d'enfants non vaccinés et n'ayant pas fait la maladie qui pourraient la faire à l'adolescence et à l'âge adulte et ainsi augmenter la morbidité et les hospitalisations d'une proportion non négligeable de la population non vaccinée.

La distribution des hospitalisations selon l'âge nous apprend également que le maximum d'hospitalisation a lieu entre 1 et 4 ans. Il n'y a donc pas de superposition entre la courbe d'incidence attendue où la plus grande fréquence survient dans le groupe des 5-9 ans et la courbe d'hospitalisation où le nombre le plus élevé est dans le groupe des 0-4 ans. Par contre, le taux d'hospitalisation par 1000 cas est le plus élevé dans le groupe de plus de 20 ans. Le tableau 6C montre le calcul des taux d'hospitalisations selon l'âge. Ce que la distribution selon l'âge nous suggère, le calcul des taux d'hospitalisations selon l'âge à partir du nombre d'hospitalisations observé et du nombre de cas attendus nous le confirme. Les taux d'hospitalisation moyen sont de 30/1000 cas après l'âge de 20 ans alors qu'ils sont de 7/1000 cas avant l'âge scolaire et inférieurs à 5/1000 cas entre 5 et 20 ans. La comparaison des taux d'hospitalisations calculés à partir des observations québécoises avec ceux de la littérature nous montre que les données d'hospitalisations fournies par le fichier

MED-ECHO tendent à surestimer plutôt qu'à sous-estimer le nombre et les taux d'hospitalisations. La maladie est présente sur l'ensemble du territoire du Québec et survient surtout (pour 64% des hospitalisations) en hiver et au printemps. Les durées de séjour moyens (7,2 jrs) et médians (4 jrs) sont tout à fait compatibles avec celles décrites dans la littérature.

Quant aux diagnostics associés pouvant correspondre aux complications de la varicelle, 215 d'entre eux pour la période de 5 ans correspondent aux diagnostics classiquement associés à la varicelle et décrits par Choo (3) et Wharton (2). L'ordre relatif des complications est exactement le même que celui observé dans d'autres études (2,3,54,60). La maladie est également plus sévère lorsqu'elle survient chez un hôte immunocompromis (61). Ce fut le cas chez 98 patients pendant la période à l'étude.

Quoique l'on sache que le virus varicelle-zoster puisse être responsable de malformations congénitales, l'association de 32 cas d'anomalies congénitales au diagnostic de varicelle ne peut pas être interprété comme une relation de cause à effet. Compte tenu du haut niveau de protection naturelle contre la varicelle avant la puberté, la probabilité d'une infection au premier trimestre est particulièrement faible.

Quant à la mortalité, nous avons expliqué dans la section "méthodologie", les limites et les contraintes liées à son calcul. Même s'il est reconnu que l'avènement d'un vaccin efficace permet d'identifier des mortalités évitables même si la mortalité est faible, toute la question de la capacité d'éviter une moyenne estimée de 2 décès par année est posée et dépend directement de la capacité d'atteindre des couvertures vaccinales élevées. L'expérience aux États-Unis démontre que les contraintes imposées par le vaccin rend très difficile l'atteinte de couvertures vaccinales telles qu'elles permettraient de prévenir cette mortalité évitable.

En conclusion, l'analyse des données d'hospitalisation observées entre 1991 et 1995 permet de conclure que la varicelle au Québec est une infection très fréquente dont l'incidence est d'environ 1500/100 000 personnes-années. A l'âge de 10 ans, au moins 90% des enfants ont déjà fait l'infection dont l'incidence maximale se produit avant l'âge scolaire. Même si la maladie est généralement bénigne chez le jeune enfant, elle est toutefois responsable d'environ 300 à 500 hospitalisations par année pour des complications sérieuses comme la surinfection bactérienne des lésions cutanées, la pneumonie, la méningo-encéphalite et d'autres manifestations sévères (septicémies et choc). Même si le plus grand nombre d'hospitalisations survient chez les enfants préscolaires, le risque de manifestations sévères augmente avec l'âge, surtout après l'âge de 20 ans où le taux d'hospitalisation par 1000 cas est au moins quatre fois supérieur à ce qui est observé chez l'enfant préscolaire. Les personnes immunosupprimées sont particulièrement à risque de complications importantes. Les données d'hospitalisation ne permettent pas de statuer sur l'importance de la mortalité. L'objectif d'une immunisation contre la varicelle viserait presque exclusivement une réduction de la morbidité.

5.2 Le zona

On ne peut pas prétendre contrôler l'agression provoquée par le virus varicelle-zoster sans considérer toutes les manifestations cliniques du virus en particulier celle qui survient à l'autre extrémité de la vie: le zona. C'est le docteur Hope-Simpson (31), en 1965, qui proposa l'hypothèse selon laquelle le zona serait une réactivation du virus varicelle-zoster resté latent dans le ganglion nerveux d'un nerf sensitif après la survenue d'une varicelle. Cette réactivation surviendrait à la faveur d'une atténuation de la mémoire immunitaire, particulièrement cellulaire, avec le temps. Le virus se réactivant, il provoquerait une névrite sensitive responsable de la névralgie caractéristique du zona avant de se remanifester dans le territoire du nerf sensitif du ganglion nerveux où il était resté latent. Il s'agirait en pratique d'une varicelle localisée. Quoique tout ne soit pas

élucidé dans l'explication de la physiopathologie du zona, plusieurs observations tendent à confirmer cette hypothèse (56). D'autres informations s'y sont ajoutées. Notamment l'observation d'une augmentation de l'incidence du zona chez les personnes âgées ayant moins de contacts avec des enfants par rapport aux personnes âgées exposées à la varicelle (71). Cette observation soulève l'hypothèse que la circulation du virus varicelle-zoster pourrait permettre un rappel immunitaire chez la personne âgée et, ainsi, prévenir la survenue du zona. Hypothèse intéressante ouvrant une perspective nouvelle sur une utilisation potentielle d'un vaccin contre le virus varicelle-zoster.

Pour évaluer l'importance du zona dans la population nous avons donc demandé les données d'hospitalisation pour le zona (CIM-9 # 053.). Les nombres d'hospitalisations pour zona semblent à première vue beaucoup plus consistantes que les données pour varicelle. Les différences d'une année à l'autre sont beaucoup moins marquées que pour la varicelle. De plus on observe une tendance à la hausse du nombre d'hospitalisations pour zona passant de 1275, en 1991, à 1663, en 1995. A l'instar des données sur la varicelle, l'année 1991 semble se démarquer à la baisse par rapport aux années 1992 à 1995 beaucoup plus homogènes. Cette tendance à la hausse des hospitalisations pour zona (14% de 1992 à 1995) est cohérente avec les observations d'augmentation du zona avec le vieillissement des populations en Amérique du Nord et une réduction des contacts entre les personnes âgées et les sources d'exposition au virus varicelle-zoster que représentent les enfants (56,71). On observe une inversion dans le rapport hommes:femmes de ce qui était observé pour la varicelle (1:1.5 au lieu de 1.2:1). Enfin, ce qui frappe, c'est l'ordre de grandeur des nombres: cinq fois plus d'hospitalisations pour le zona que pour la varicelle. Ces hospitalisations surviennent pour les 3/4 après 65 ans et l'âge médian est de 75 ans.

Wharton (56) rapporte les taux d'incidence de zona par groupe d'âge à partir des études de Hope-Simpson (31) et Guess (58). Le calcul du nombre de cas de zona attendu

appliqués à la population québécoise du recensement de 1991 nous permet de calculer qu'environ 18 000 cas de zona pourraient survenir annuellement et qu'environ 10 % d'entre eux seront hospitalisés. Toutefois, basé sur ces estimations, c'est 20% des cas de zona survenant après 65 ans qui auraient été hospitalisés dans la période à l'étude. Ces chiffres sont étonnants et font réfléchir.

Ce n'est pas la mortalité due au zona qui est le problème principal mais la morbidité, en particulier la névralgie. Dans des cas d'immunodéficience ou de néoplasies associées, le zona peut se disséminer. Des complications oculaires peuvent survenir si le zona se situe dans la région du nerf trijumeau. La manifestation clinique dure généralement une semaine. La douleur névralgique résiduelle toutefois peut durer des mois après l'épisode aigu. L'importance des chiffres d'hospitalisation observés est frappante et devrait amener à considérer un usage particulier d'un vaccin contre le virus varicelle-zoster, celui d'un rappel immunitaire chez la personne âgée dans le but de prévenir la survenue d'un zona.

Nous n'avons pas effectué de calculs relatifs à la durée de séjour et aux diagnostics associés aux zonas pour deux raisons: la durée de séjour chez une personne de plus de 65 ans ayant habituellement plus d'une pathologie peut ne pas être en relation avec le zona. Quant aux diagnostics associés, hormis des conditions d'immunodéficience ou de néoplasies qui sont déjà connus comme des facteurs favorisant la survenue d'un zona, il serait difficile d'interpréter cette variable.

En conclusion, le zona n'est pas une manifestation bénigne et négligeable du virus varicelle-zoster. Environ 15% des cas de varicelle feront un épisode de zona au cours de leur vie selon les calculs appliqués à la population québécoise des taux d'incidence par groupe d'âge rapportés dans littérature pour la varicelle et le zona. Ce pourcentage correspond au pourcentage classiquement décrit (1,31). Le nombre d'hospitalisations lié au zona est cinq fois plus élevé que le nombre d'hospitalisations dues à la varicelle.

Un programme d'immunisation avec le vaccin varicelle devra tenir compte de l'incidence maximale de la varicelle chez les enfants préscolaires, du taux d'hospitalisation pour varicelle plus élevé chez l'adulte de plus de 20 ans et des hospitalisations pour zona qui sont cinq fois plus élevés que pour la varicelle et dont les trois quart surviennent après l'âge de 65 ans.

5.2 Scénarios d'utilisation d'un vaccin contre la varicelle au Québec

Sachant maintenant, que la situation épidémiologique de la varicelle et du zona au Québec est comparable à celle décrite dans la littérature pour l'Amérique du Nord et l'Europe, il est permis maintenant de proposer et de critiquer des scénarios d'utilisation des vaccins contre la varicelle actuellement en cours d'homologation au Canada.

Trois objectifs pourraient être visés par un programme d'immunisation contre la varicelle. On pourrait les classer du moins au plus ambitieux:

- réduire la morbidité et la mortalité attribuable à la varicelle;
- réduire l'incidence de la varicelle;
- éliminer la varicelle et le zona;

A chacun de ces objectifs correspond un scénario d'utilisation d'un vaccin contre la varicelle, nous les présenterons systématiquement. Nous traiterons en fin de section de la question du zona.

5.2.1 Scénario 1: Immunisation sélective

Ce scénario vise à réduire la morbidité et la mortalité attribuable à la varicelle . Cette réduction viserait surtout les groupes de personnes connues comme particulièrement vulnérables à des manifestations plus sévères de la varicelle. C'est l'utilisation actuellement préconisée dans la plupart des pays d'Europe.

Il viserait plus particulièrement les personnes séronégatives pour le virus varicelle ou ayant une histoire antérieure négative ou douteuse de varicelle appartenant aux groupes suivants:

- les personnes immunodéprimées;
- les personnes vivant dans l'entourage des personnes immunodéprimées;
- le personnel soignant;
- les femmes en âge de procréer;
- les personnes en attente de greffe ou de chimiothérapie;
- les personnes immigrantes venant de zones tropicales reconnues à faible endémicité.

Cette stratégie ciblée pourrait être améliorée par l'ajout d'une vérification systématique en pré-adolescence (vers l'âge de 10 ans) d'une vérification d'une histoire antérieure de varicelle et d'une vaccination systématique des jeunes avec histoire négative ou douteuse. Il s'agirait d'environ 10% des jeunes de cet âge (soit au Québec environ 8500 jeunes par année). Quant à la notion d'immunisation des populations immigrantes venant des pays intertropicaux, il est connu que la circulation du virus dans ces régions est faible comme en témoigne le taux de séronégativité des adultes. Il resterait à déterminer et à chiffrer ce que représenterait une telle initiative au Québec.

5.2.1.1 L'effet

Ce scénario aurait surtout un bénéfice individuel pour les gens vaccinés. En calculant 90% de couverture vaccinale pour chacun des groupes à risque identifiés, à l'exception des populations immigrantes à risque qu'il reste à réévaluer (les deux plus gros étant alors, le personnel soignant où environ 3% des 300 000 personnes estimées dans ce groupe sont séronégatifs et les jeunes de 10 ans où environ 10% sont séronégatifs) le nombre de personnes à vacciner chaque année serait d'environ 20 000 dont environ la moitié seraient des adultes nécessitant deux doses. A 35 \$Can/dose, le programme coûterait un peu plus d'un million de dollars par année. Après trente ans d'un tel programme, on pourrait espérer réduire d'environ 20% le nombre d'hospitalisations totales liées à la varicelle, soit entre 80 et 90% des hospitalisations survenant présentement entre 10 et 40 ans. Le bénéfice serait donc surtout individuel. L'effet populationnel serait marginal.

5.2.1.2 Le pour

- Le programme permettrait l'utilisation des vaccins actuellement disponibles;
- il permettrait de cibler les groupes de personnes les plus à risque de complications sévères;
- à cause de l'élément précédent, il serait le plus facilement justifiable et acceptable auprès de la population;
- le coût du programme serait relativement peu élevé;
- il pourrait représenter une première étape de mise en place d'un programme d'immunisation contre la varicelle, permettre ainsi la sensibilisation du public sur l'importance de la prévention de cette maladie et l'amélioration du programme avec l'évolution technologique du vaccin;
- c'est le seul scénario rapportant des bénéfices financiers au système de soins.

5.2.1.3 Le contre

- L'effet épidémiologique est marginal. Il y aura très peu d'influence sur la morbidité globale en particulier chez l'enfant préalablement en bonne santé qui représente encore la majorité des hospitalisations pour varicelle compliquée;
- L'effet mesurable de réduction de morbidité chez l'adulte prendra 2 ou 3 décennies;
- La capacité du vaccin à prévenir les complications sévères restent encore à démontrer et semble liée à la capacité de réduire l'incidence de la maladie.

5.2.2 Scénario 2: Immunisation universelle avec rattrapage

La seule façon d'avoir un impact significatif sur la morbidité liée à la varicelle est d'agir globalement sur l'incidence de la maladie et de vacciner les enfants en bas âge avant qu'ils fassent la maladie, puisque la majorité des complications et des hospitalisations surviennent chez des enfants préalablement en bonne santé. Il n'est donc pas possible à priori d'identifier parmi eux ceux qui feront une complication de ceux qui n'en feront pas. L'objectif ici est donc de réduire l'incidence de la maladie. On ajoute ici au scénario 1, le volet systématique en 1 dose à l'âge de 12 mois ou le plus tôt possible après cet âge. C'est le programme américain tel qu'on le connaît présentement.

Cinq contraintes d'importance dans ce scénario:

- Un vaccin à garder congelé jusqu'au moment de son utilisation;
- un vaccin monovalent qui oblige à donner une injection supplémentaire dans une séance;
- une perception négative de l'utilité de vacciner d'au moins 40% de la population générale;
- une perception négative de l'utilité de vacciner d'une proportion semblable à celle observée dans la population générale, de la part du personnel soignant;
- un coût de vaccin trop élevé par rapport au seuil d'acceptabilité historique des autorités politiques d'environ 10\$/dose ou moins.

5.2.2.1 L'effet

L'effet a été calculé et modélisé par Lieu et collaborateurs (49). Sur une période de 30 ans, le nombre de cas pourrait passer de 90 000/ an à environ 5 000. Le nombre d'hospitalisation pourrait être réduit de 500 à 30 en prenant 1995 comme année de

référence. Les bénéfices globaux seraient des économies sociétales d'environ 5 \$ pour chaque dollar investi dans le programme. Quant au coût annualisé du programme, au million du scénario 1, il faudrait ajouter environ 3M \$Can additionnels en se basant sur un coût de 35 \$Can/dose, 95% de couverture vaccinale et une cohorte de naissance de 85 000 enfants. L'addition d'un programme de rattrapage en pré-adolescence est essentielle pour réduire la probabilité du déplacement épidémiologique de la varicelle vers l'âge adulte.

5.2.2.2 Le pour

- C'est la seule stratégie qui permettrait de réduire l'incidence de la maladie, d'espérer avoir une réduction des complications et des hospitalisations en particulier chez l'enfant en bas âge contribuant le plus à celles-ci et éventuellement de réduire l'incidence du zona;
- la disponibilité d'un produit conservable au réfrigérateur et combiné à un autre des produits utilisés dans le calendrier régulier d'immunisation est une condition quasi-essentielle à l'opérationnalisation de ce scénario.

5.2.2.3 Le contre

- La première embûche est la perception de bénignité de la maladie par la population et le personnel soignant comme en témoignent les couvertures vaccinales faibles de 25%, observées aux États-Unis après deux ans d'implantation (59). Ce scénario implique donc la mise en place d'un programme d'éducation médicale continue et grand public pour faire comprendre les enjeux. Voilà pourquoi la mise en place du scénario 1 avec le produit actuel pourrait représenter une première étape acceptable et plus facilement justifiable vers un programme universel d'immunisation avec l'avènement de produits immunisants appropriés;

- la deuxième embûche réside dans le produit actuel. Il correspond à un produit de première génération. Le manufacturier Smith Kline Beecham fournit déjà un produit réfrigérable. Il reste à obtenir le produit combiné, et ensuite un prix acceptable par dose (inférieur à 10\$/dose);
- la troisième embûche réside dans la perception des programmes d'immunisation en général et des risques qu'ils représentent. Les effets secondaires du vaccin varicelle actuel pourraient susciter des interrogations et des préoccupations importantes. Le programme d'éducation devra tenir compte de cet aspect;
- les trois embûches précédentes créent la quatrième: la couverture vaccinale qui doit être maximale si on veut réduire l'augmentation de la morbidité à l'âge adulte. La modification de l'épidémiologie par ce programme reste encore évaluée à partir de modèles mathématiques. La réalité pourrait être très différente de ce qui est calculé, en mieux ou en pire. C'est une des grandes inconnues encore maintenant.

5.2.3 Scénario 3: Immunisation universelle intensive

Le pré-requis à ce scénario est le même que celui du scénario 2, soit un vaccin réfrigérable et combiné à un des produits du calendrier régulier. L'objectif de ce scénario est d'accélérer la réduction de l'incidence de la varicelle et éventuellement du zona pour éliminer la varicelle et le zona selon un modèle semblable à celui contre la rougeole. Comme ce modèle on suppose qu'il faudra deux doses chez les préscolaires pour augmenter les séroconversions et éliminer les échecs primaires suivant la première dose.

Dans ce scénario on donnerait une dose systématique à l'âge de 12 mois, une deuxième dose systématique à l'âge de 18 mois ou 5 ans (deux doses de primo-immunisation), une vaccination à 10 ans des adolescents sans histoire d'immunisation ou de maladie antérieure. La nécessité d'une deuxième dose de primo-immunisation est basée sur l'exemple de la rougeole. Le vaccin était efficace à 95% dans un calendrier à une dose et ne permettait pas ainsi d'éliminer la rougeole. La varicelle étant une maladie à forte contagiosité comme la rougeole, il est peu probable qu'il soit possible de l'éliminer avec un calendrier à une dose, d'autant moins que l'efficacité à prévenir l'infection se situe entre 85 et 90%, une efficacité inférieure à celle du vaccin rougeole. Quant aux coûts, on ajoute 3 M \$Can additionnels au 4 M \$Can du scénario 2, soit un total de 7M \$Can.

5.2.3.1 L'effet

Ce programme pourrait avoir comme effet l'élimination du virus varicelle-zoster en 2 ou 3 générations, sans avoir à prévoir d'action directe sur le zona. En deux générations, les premiers vaccinés atteindraient l'âge du zona. Ayant été vaccinés, leur probabilité de faire un zona nécessitant une hospitalisation serait théoriquement très faible.

5.2.3.2 Le pour

- L'élimination de l'infection est un objectif hautement souhaitable. Un effort mondial permettrait une éradication de l'infection. Toutefois le produit actuellement disponible ne rencontre pas les critères permettant son utilisation dans un programme d'éradication.

5.2.3.3 Le contre

- L'objectif est loin d'être acquis par les décideurs;
- le coût est prohibitif par rapport à l'ensemble des programmes d'immunisation. Il représenterait à lui seul la moitié du budget total d'achat de tous les produits immunisants au Québec;
- vraisemblablement il ne pourrait être atteint qu'après des étapes antérieures d'interventions préventives de types scénario 1 et 2;
- devrait s'inscrire dans un objectif global d'éradication de la varicelle. Or, la varicelle n'est pas un problème majeur dans les pays tropicaux. Il serait donc difficile de mobiliser tous les pays vers un objectif d'éradication.

5.2.4 La question du zona

Les connaissances actuelles sur la physiopathologie du zona laissent croire qu'une stimulation de l'immunité cellulaire pourrait réduire l'incidence du zona. Pour tester cette hypothèse, des études sont présentement en cours chez des personnes âgées de 50 ans ou plus, pour mesurer l'effet du vaccin contre la varicelle sur la survenue du zona.

D'après les données d'hospitalisation au Québec, décrites dans la première partie de ce travail, environ 10% des cas de zonas sont hospitalisés chaque année. Si une dose de vaccin réduisait de 80% la survenue d'un zona, le nombre d'hospitalisations passerait après l'âge de 65 ans, d'en moyenne 1250 par année à 250. Le coût d'un programme d'immunisation systématique des personnes de 65 ans serait de 2 M \$Can/an avec une couverture vaccinale de 100 %. Des études coûts-bénéfices devront être faites si les études d'immunisation chez les plus de 50 ans s'avèrent concluantes. Dans ce cas, il pourrait être possible d'ajouter un volet d'immunisation systématique à l'âge de 65 ans à chacun des scénarios précédents au coût de 2 M \$/an. Les coûts totaux seraient respectivement de 3, 6 et 9 M \$Can pour chacun des trois scénarios.

5.2.5 Critères décisionnels

La décision de mettre en place un programme d'immunisation contre la varicelle et la définition de la nature de ce programme devra prendre en compte:

- les caractéristiques du produit:
 - immunogénicité
 - effet protecteur
 - calendrier d'utilisation
 - sécurité
 - gestion (incluant thermostabilité et facilité d'administration)
 - coût du produit;
- l'effet de la maladie en termes de morbidité et de mortalité;
- la perception de la maladie par le public et le personnel soignant;
- l'objectif visé par le programme et la capacité d'atteindre les couvertures vaccinales requises;
- le coût-bénéfice du programme en tenant compte du fait que les bénéfices seront surtout d'ordre sociétal;
- l'effet du programme sur l'épidémiologie de l'infection;
- la capacité d'opérationnaliser le programme.

5.2.6 Recommandation

Au terme de cette réflexion, nous recommandons une utilisation progressive du vaccin contre la varicelle.

Le produit actuel correspond à un vaccin de première génération. Il pourrait être utilisé de façon sélective auprès des groupes à risque d'infection sévère. Cette première étape permettrait de sensibiliser graduellement le public et le milieu médical à la gravité de la maladie tout en ouvrant la porte à l'utilisation du produit. Ce même produit pourrait être utilisé de façon plus systématique auprès des pré-adolescents sans histoire ou avec une histoire douteuse d'infection antérieure. Ce premier scénario serait facile à justifier et serait acceptable par la population et le personnel soignant. Il s'agirait d'une approche axée d'abord sur la protection d'individus. Ce scénario, constituant une première étape vers la réduction de l'incidence de la varicelle, aurait un volet pédagogique visant à sensibiliser le public aux étapes ultérieures qui seront conditionnelles aux développements technologiques du produit immunisant. Sur le plan politique, l'étude de Beutels (96) démontrait que ce scénario était le seul présentant un ratio coût: bénéfice positif quant aux coûts directs.

L'avènement d'un produit immunisant réfrigérable et combiné à l'un des produits du calendrier régulier d'immunisation, permettrait l'introduction d'un programme systématique d'immunisation à l'âge de 12 mois ou le plus tôt possible après cet âge. Sur le plan budgétaire, le coût du produit ne devrait pas dépasser 10 \$/dose, même si les études coûts-bénéfices établissaient le seuil de rentabilité à 31 \$US.

Avec l'amélioration des produits immunisants, comme ce fut le cas pour la rougeole, il sera possible d'envisager l'élimination puis l'éradication de la varicelle. La réduction du coût du produit, la facilitation de son administration et son efficacité à réduire

le zona directement ou indirectement seront les conditions préalables à l'intensification des mesures d'immunisation. Vraisemblablement l'introduction d'une deuxième dose en bas âge et d'un rappel à l'âge adulte surtout dans la prévention du zona seront les étapes subséquentes au deuxième scénario.

Cette approche progressive tient compte des critères décrits plus hauts et de l'épidémiologie du virus varicelle-zoster au Québec.

5.3 Perspectives

Plusieurs questions restent ouvertes en ce qui a trait à la varicelle, au zona et à l'utilisation du vaccin contre le virus varicelle-zoster notamment:

- les effets épidémiologiques d'une immunisation universelle contre la varicelle;
- la nécessité de deux doses en primo-immunisation de l'enfant dans une perspective d'élimination de la varicelle;
- l'effet préventif du vaccin sur l'incidence du zona;
- la nécessité d'une dose de rappel à l'âge adulte;
- les facteurs expliquant les faibles taux de couverture vaccinale dans les pays ayant homologué le produit pour usage universel chez l'enfant et l'adulte en bonne santé;
- la révérification du coût-utilité de l'immunisation si le vaccin s'avérait efficace à prévenir le zona;
- la mesure de la politique de non-exclusion sur l'épidémiologie de la varicelle en bas âge et sur les coûts indirects;
- la mise en place de projets-pilote d'implantation et de faisabilité d'un programme d'immunisation.

Ces questions devront être répondues pour décider de la nature du programme souhaitable et de son ajustement futur. Les réponses ne pourront toutes être obtenues avant plusieurs années.

6-Conclusion

Un vaccin contre la varicelle sera homologué au Canada au cours des prochains mois. Déjà plusieurs pays en Asie, en Europe et récemment aux États-Unis ont homologués l'un ou l'autre des deux produits actuellement disponibles dans le monde. Des stratégies variées d'utilisation allant du programme sélectif au programme universel sont présentement observées. Le Canada et le Québec devront définir comment ils utiliseront ce produit immunisant. Pour ce faire, il est important de pouvoir bien comprendre l'épidémiologie des manifestations cliniques causées par le virus varicelle-zoster. Comme ces manifestations ne font pas l'objet d'une surveillance au Québec et dans plusieurs autres provinces canadiennes, il n'est pas facile de comprendre cette épidémiologie. Nous avons émis l'hypothèse que les données centralisées d'hospitalisation pourraient nous permettre d'amorcer la description épidémiologique des infections causées par le virus varicelle-zoster, comme cela a été fait ailleurs. Il s'agit du premier travail décrivant l'épidémiologie de la varicelle au Québec à partir de données populationnelles. Malgré les limites inhérentes aux fichiers centralisés, les données observées sont similaires aux données attendues calculées à partir des études publiées. Cette observation tend à confirmer notre hypothèse selon laquelle le fichier d'hospitalisation MED-ECHO fournit des données assez fiable lorsque des maladies faciles à diagnostiquer comme le sont la varicelle et le zona doivent être étudiées. La confirmation de la similitude de l'épidémiologie de la varicelle et du zona au Québec, aux États-Unis et en Europe était la condition préalable nécessaire à l'élaboration de scénarios d'utilisation d'un vaccin contre la varicelle.

Les données épidémiologiques observées au Québec et les données disponibles actuellement sur le vaccin nous ont permis de proposer trois scénarios d'utilisation d'un vaccin contre la varicelle correspondant à un continuum d'étapes élargissant graduellement les objectifs à atteindre en fonction de critères décisionnels.

Les principaux facteurs qui détermineront son utilisation sont:

- le coût du vaccin;
- la couverture vaccinale des populations visées;
- la perception de la maladie et du vaccin dans la population et chez le personnel soignant;

Nous concluons que les vaccins actuellement sur le marché correspondent à des produits de première génération justifiant leur emploi dans le cadre d'un programme sélectif. Au fur et à mesure que des améliorations technologiques permettront une conservation aux températures de réfrigération, une inclusion dans un vaccin multivalent et une réduction de son coût, il sera possible d'élargir le programme d'immunisation pour poursuivre des objectifs de santé publique plus importants pouvant aller jusqu'à l'élimination de la varicelle par un usage universel avec rattrapage. Une telle stratégie d'élimination ne serait possible que dans la mesure où le produit serait utilisable et efficace dans l'autre réservoir populationnel du virus: les personnes âgées souffrant du zona.

Quelle que soit la décision prise quant à l'utilisation d'un vaccin contre la varicelle, la mise en place de mécanismes de surveillance de la varicelle, du zona, des effets secondaires du produit et de la couverture vaccinale seront essentiels à l'évaluation du programme et à son éventuelle réorientation.

De nombreuses questions restent encore ouvertes présentement et devront faire l'objet de projets de recherche ultérieurs. Au Québec, ce travail n'est que le premier d'une série qui devrait permettre d'éclairer les responsables de santé publique dans leur décision.

7-Tableaux

Tableau 1**Varicelle - Nombre d'hospitalisations au Québec 1991-1995 selon le sexe**

# cas selon le sexe par année	- 1991	1992	1993	1994	1995	Total
Femmes	66 (44%)	125 (42%)	116 (47%)	138 (42%)	233 (46%)	678 (45%)
Hommes	83 (56%)	170 (58%)	129 (53%)	191 (58%)	269 (54%)	842 (55%)
Total	149	295	245	329	502	1520

Moyenne = 304 hospitalisations/an

Femmes = 45%

Hommes = 55%

Tableau 2

Varicelle - Nombre d'hospitalisations par groupe d'âge au Québec - 1991-1995

groupe d'âge (années)	1991	1992	1993	1994	1995	Total	(%)	(%) cumul.
< 1	24	34	35	25	72	190	12,5	12,5
1-4	36	100	81	140	178	535	35	47,5
5-9	39	71	48	58	90	306	20	67,5
10-14	6	15	9	13	13	56	3,7	71,2
15-19	6	10	1	4	12	33	2,2	73,4
20-24	8	17	13	10	12	60	4	77,4
25-29	9	16	19	17	24	85	5,6	83
30-34	3	10	12	21	30	76	5	88
35-39	3	3	10	2	14	32	2	90
40-44	1	1	2	5	15	24	1,6	91,6
45-49	0	2	0	7	8	17	1	92,6
50-54	0	0	0	1	3	4	0,5	93,1
55-59	5	1	1	0	7	14	0,9	94
60-64	0	0	0	9	3	12	0,8	94,8
65-69	1	2	0	9	1	13	0,9	95,7
70-74	0	3	0	0	10	13	0,9	95,6
75-79	3	7	3	6	1	20	1,3	96,9
80-84	0	2	0	2	6	10	0,7	97,6
85-89	0	0	11	0	3	14	0,9	98,5
>90	5	1	0	0	0	6	0,5	99
Total	149	295	245	329	502	1520	-	-

Tableau 3

Varicelle - Nombre d'hospitalisations par région socio-sanitaire - Québec - 1991-1995

RSS	1991	1992	1993	1994	1995	Total	(%)	Taux d'hospit. annualisé /100 000
01	1	4	5	1	6	17	1	1,6
02	8	29	19	18	31	105	7	7,3
03	7	15	27	16	27	92	6	3
04	12	15	29	26	14	96	6	4
05	7	13	10	8	19	57	0,5	4
06	28	64	27	101	143	363	24	4
07	1	4	7	7	8	27	2	1,9
08	10	6	10	11	19	56	4	7,4
09	4	3	14	6	11	38	3	7,4
10	1	0	0	1	2	4	0,5	4
11	0	3	20	12	6	41	3	7,7
12	9	4	16	14	30	73	5	4
13	16	18	13	26	18	91	6	5,6
14	2	19	13	20	36	90	6	5,3
15	4	25	4	8	33	74	5	3,9
16	34	70	28	41	83	256	17	4,3
17	2	1	2	1	1	7	0,5	18,2
18	2	1	0	11	6	20	1,5	47,5
?	1	1	1	1	9	13	1	-
Total	149	295	245	329	502	1520	99	4,4

Tableau 4

Varicelle(diagnostic principal) -Nombre d'hospitalisations par trimestre - Québec - 1991-1995

Trimestre	1991	1992	1993	1994	1995	Total	(%) trimestre
1er (jan.-mars)	1	45	50	31	177	304	27
2e (avr.-juin)	58	74	61	102	115	410	37
3e (juil.-sept.)	38	41	19	33	42	173	15
4e (oct.-déc.)	17	51	37	72	63	240	21
Total	114	211	167	238	397	1127	100

Tableau 5

Varicelle (diagnostic principal) - Durée de séjour - Québec - 1991- 1995

Nombre de jours	Nombre de cas	%	durée moyenne de séjour
1 à 10	991	88	4,5
11 à 20	111	9,8	14,5
>20	25	2,2	79,5
Total	1127	100	7,2

Médiane= 4 jours

Tableau 6

Varicelle - Incidence estimée de varicelle selon le groupe d'âge à partir des taux rapportés dans la littérature appliquée à la population québécoise en 1991

A-Bases du calcul du nombre de cas attendus selon les taux d'incidence par âge rapportés dans la littérature à appliquer à la population du Québec en 1991

	A	B	C	D
Groupe d'âge	Choo '95 Taux/100000	Wharton '90 Taux/100000	NHIS '96	Pop.Québec 1991
0-4 ans	5234	7260	7060	445 270
5-9 ans	4132	9027	9000	448 390
10-14 ans	1404	1753	2500	483 950
15-19 ans	610	281	500	450 810
>20 ans	175	33	92	5 063 075
Total	-	-	-	6 891 495

B-Nombre de cas attendus

Groupe d'âge	# de cas attendus (Choo) A x D	# de cas attendus (Wharton) B x D	# de cas attendus (NHIS) C x D
0-4 ans	23 305	32 326	31 436
5-9 ans	18 527	40 476	40 355
10-14 ans	6795	8484	12 099
15-19 ans	2750	1312	2254
>20 ans	8860	1671	4658
Total	60 237	84269	90 802
Incidence/100000 personnes-années	874	1223	1318

C-Taux d'hospitalisations par 1000 cas de varicelle, selon le nombre d'hospitalisations observées et le nombre de cas attendus

Groupe d'âge	# d'hospitalisations observées (moyenne) (1991-1995)	# d'hospitalisations observées (1995)	Taux d'hosp. (Choo)	Taux d'hosp. (Wharton)	Taux d'hosp. (NHIS)
0-4 ans	145	250	6.2-10.7 /1000 cas	4.5-7.7 /1000 cas	4.6-8 /1000 cas
5-9 ans	61	90	3.3-4.9 /1000 cas	1.5-2.2 /1000 cas	1.5-2.2 /1000 cas
10-14 ans	11	13	1.6-1.9 /1000 cas	1.3-1.5 /1000 cas	0.9-1.1 /1000 cas
15-19 ans	7	12	2.5-4.3 /1000 cas	5.3-9.1 /1000 cas	3.1-5.3 /1000 cas
>20 ans	80	137	9-15.5 /1000 cas	47.8-82 /1000 cas	17.1-29.4 /1000 cas
Total	304	502	5-8.3 /1000 cas (1/120-200)	3.6-6 /1000 cas (1/166-278)	3.3-5.5 /1000 cas (1/181-303)

Tableau 7

Varicelle - Nombre d'hospitalisations attendues et observées selon l'incidence calculée au tableau 6

Groupe d'âge	Taux d'hospitalisation (Wharton '96) (/1000 cas)	# d'hosp. (Choo)	# d'hosp. (Wharton)	Hosp. observées (Moy.'91-'95)	Hosp. observées 1995
0-4 ans	10	233	323	145	250
5-9 ans	3	55	121	61	90
10-14 ans	4	27	34	11	13
14-19 ans	5	14	7	7	12
>20 ans	8	71	13	80	137
Total	-	400	498	304	502

Tableau 8

Varicelle - Estimations observées et attendues du nombre d'hospitalisations dans l'ensemble de la population

Incidence USA (1996)= 1498/100 000 # de cas attendus au Québec (1991)= 103 235
 Incidence France (1997)= 1094/ 100 000 # de cas attendus au Québec (1991)= 75 393

	Choo '95 1/250	Wharton'90 1/400	Peterson'96 1/550	Fleischer '81 1/600
# d'hosp. (inc. USA)	413	258	188	172
# d'hosp. (inc. France)	301	188	137	125

Nombre annuel moyen d'hospitalisations observées au Québec 1991-1995 = 304 (149-502)

Tableau 9

Varicelle - Estimation de l'incidence globale à partir du nombre d'hospitalisations observées et des taux d'hospitalisation rapportés dans la littérature.

Population totale en 1991= 6 891 495

Nombre de cas observés au Québec (1991-1995)	Choo'95 1/250	Wharton '90 1/400	Peterson '96 1/550	Fleischer '81 1/600
	# de cas (Taux /100 000)	# de cas (Taux/ 100 000)	# de cas (Taux/ 100 000)	# de cas (Taux/ 100 000)
Nombre le plus petit (1991)= 149	37 250 (540)	59 600 (865)	81 950 (1189)	89 400 (1297)
Nombre moyen (1991-1995)= 304	76 000 (1103)	121 600 (1764)	167 200 (2426)	182 400 (2647)
Nombre le plus grand (1995)= 502	125 500 (1821)	200 800 (2914)	276 100 (4006)	301 200 (4371)

L'incidence réelle se situe donc vraisemblablement entre

540 et 4371 / 100 000 personnes-années

Moyenne des douze cellules = 2079 / 100 000 personnes-années

Tableau 10
Varicelle - Fréquence des diagnostics associés à la varicelle - Québec 1991 - 1995

Diagnostiques	Numéros CIM-9	Nombre total (1991-1995)
<u>Problèmes respiratoires:</u>		Total=144
Pneumonies	480 - 489	62
Asthme	493	46
otite moyenne	382	36
<u>Problèmes cutané-muqueux:</u>		Total=116
cutanée	680,034,035,041	91
herpès	053-054	8
stomatite	528	3
conjonctivite	372	14
<u>Problèmes neurologiques:</u>		Total=39
méningo-encéphalite	320-325	11
syndrome de Guillain-Barré	375	2
convulsions	780.3	26
<u>Problèmes d'immunodéficience:</u>		Total=98
vih/SIDA	042	7
néoplasies	160-200,V100-V118	39
déficits immunitaires	270 - 289	30
transplantés		22
<u>Problèmes systémiques:</u>		Total=63
hépatites	070,573	33
septicémie	038	11
choc	785	5
fièvre	790	14
<u>Anomalies congénitales:</u>		Total=32
Total		492

Tableau 11

Zona - Nombre d'hospitalisations par année selon le sexe - Québec - 1991-1995

Sexe	1991 Dx princ. Dx sec. Total	1992 Dx princ. Dx sec. Total	1993 Dx princ. Dx sec. Total	1994 Dx princ. Dx sec. Total	1995 Dx princ. Dx sec. Total	Total Dx princ. Dx sec. Total
Hommes	343 188 531	408 248 656	425 274 699	481 252 733	533 254 787	2190 1216 3406
Femmes	458 286 744	716 350 1066	676 353 1029	764 384 1148	785 391 1176	3399 1764 5163
Total	801 474 1275	1124 598 1722	1101 627 1728	1245 636 1881	1318 645 1963	5589 2980 8569

Moyenne totale= 1714 hospitalisations/ an (H=686 (40%), F=1028 (60%))

Taux d'hospitalisation= 25/ 100 000 (H=20, F=29)

Tableau 12

Zona - Nombre d'hospitalisations par groupe d'âge - Québec - 1991-1995

Groupe d'âge (années)	1991	1992	1993	1994	1995	Total	Moyenne	(%)
<1	0	0	2	0	2	4	1	,1
1-4	6	0	2	3	11	22	4	,2
5-9	5	7	5	11	9	37	7	,4
10-14	5	6	8	6	61	76	15	,9
15-19	12	5	8	12	7	44	9	,5
20-24	11	5	11	8	8	43	9	,5
25-29	13	11	20	22	25	91	18	1,1
30-34	32	31	42	26	39	171	34	2
35-39	17	18	27	45	34	141	28	1,6
40-44	33	32	30	44	40	179	36	2
45-49	34	45	53	54	48	234	47	2,7
50-54	34	58	54	46	61	253	51	3
55-59	49	81	65	75	81	351	70	4
60-64	77	124	98	120	101	520	104	6
65-69	121	159	167	206	192	845	169	10
70-74	130	241	236	290	292	1189	238	14
75-79	262	291	327	355	326	1561	312	19
80-84	218	338	269	295	279	1399	280	16
85-89	146	178	199	156	292	971	194	11
>90	60	91	105	107	65	438	88	5
Total	1275	1722	1728	1881	1963	8569	1714	100

Taux d'hosp.= 25/100 000 (<65 ans (25%)=7/100 000, 65 et + (75%)= 111/100 000)

Tableau 13

Zona - Estimation du nombre de cas attendus au Québec selon les statistiques de 1991, basé sur les taux d'incidence par groupe d'âge rapportés dans la littérature (Wharton 1996)

Groupe d'âge	Taux d'incidence (Wharton 1996) /100 000 personnes-années	Nombre de cas attendus Recensement-Québec-1991
0-4	20	89
5-9	30	135
10-14	50	242
15-19	63	284
20-24	100	474
25-29	150	895
30-34	200	1287
35-39	210	1244
40-44	225	1219
45-49	275	1247
50-54	300	1062
55-59	500	1632
60-64	600	1865
65-69	700	1900
70-74	800	1606
75-79	900	1313
80-84	1010	901
85-89	1010	433
90 et plus	1010	194
Total	-	18 022

8-Références

1. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of varicella—recommendations of ACIP. *MMWR*, 45 (RR-11), 12 juillet 1996, US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, CDC. 36 p.
2. Wharton M. Fehrs L. J., Stroup N.E., Cochi S.L. The health impact of varicella in the 1980's: a population-based study. CDC, Atlanta. 30th ICAAC, Atlanta, Georgia, 21-24 oct. 1990.
3. Choo P.W. Donahue J.G. Manson J.E. Platt R. The epidemiology of varicella and its complications. *JID* 172:706-712, septembre 1995.
4. Peterson C.L. Mascola L. Chao S.M. Liebermann J.M. Arcinne E.L. Blumberg D.A. Kim K.S. Kovacs A. Wong V.K. Brunell P.A. Children hospitalized for varicella: a prevaccine review. *J of Ped* 129(4):529-536, octobre 1996.
5. Peterson C.L. Vugia D.J. Meyers H.B. Chao S.M. Vogt J. Lawson J. Brunell P.A. Kim K.S. Mascola L. Risk factors for invasive group A streptococcal infections in children with varicella: a case-control study. *Ped Inf Dis J* 15(2): 151-156, février 1996.
6. Lydick E., Kuter B.J., Zajac B.A., Guess H.A. Association of steroid therapy with vaccine-associated rashes in children with acute lymphocytic leukaemia who received Oka/Merck varicella vaccine. *Vaccine* 7:549-553, décembre 1989.
7. Gershon A.A., Steinberg S.P. Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. *NEJM* 320(14):892-897, 6 avril 1989.
8. Gershon A.A., Steinberg S.P., Gelb L., Galasso G., Borkowsky W., LaRussa P., Ferrara A. Live attenuated varicella vaccine: efficacy for children with leukemia in remission. *JAMA* 252(3):355-362, 20 juillet 1984.
9. Brunell P.A., Geiser C.F., Novelli V., Lipton S., Narkewicz S. Varicella-like illness caused by live varicella vaccine in children with acute lymphocytic leukemia. *Pediatrics* 79(6):922-927, juin 1987.

10. Arbeter A.M., Granowetter L., Starr S.E., Lange B., Wimmer R., Plotkin S.A. Immunization of children with acute lymphoblastic leukemia with live attenuated varicella vaccine without complete suspension of chemotherapy. *Pediatrics* 85(3):338-344, mars 1990.
11. Hardy I., Gershon A.A., Steinberg S.P., LaRussa P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine: a study in children with leukemia. *NEJM* 325(22):1545-1550, 28 novembre 1991.
12. Pastuszak A.L., Levy M., Schick B., Zuber C., Feldkamp M., Gladstone J., Bar-Levy F., Jackson E., Donnenfeld A., Meschino W., Koren G. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *NEJM* 330(13):901-905, 31 mars 1994.
13. Brunell P.A. Varicella in pregnancy, the fetus, and the newborn: problems in management. *JID* 166(suppl 1):S42-S47, 1992.
14. Myers J.D. Congenital varicella in term infants: risk reconsidered. *JID* 129(2):215-217, février 1974.
15. Enders G. Varicella-zoster virus infection in pregnancy. *Prog. med. virol.* 29:166-196, 1984.
16. Harris R.E., Rhoades E.R. Varicella pneumonia complicating pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 25(5):734-740, mai 1965.
17. Enders G., Miller E., Craddock-Watson J., Bolley I., Ridehalgh M. Consequences of and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 343:1547-1550, 18 juin 1994.
18. Shehab Z.M., Brunell P.A. Susceptibility of hospital personnel to varicella-zoster virus. *JID* 150(5):786. novembre 1984.
19. Balducci J., Rodis J.F., Rosengren S., Vintzileos A.M., Spivey G., Vosseller C. Pregnancy outcome following first-trimester varicella infection. *Obstetrics and gynecology* 79(1):5-6, janvier 1992.

20. Hyams P.J., Stuewe M.C.S., Heitzer V. Herpes zoster causing varicella (chickenpox) in hospital employees: cost of a casual attitude. *Am J of infection control* 12(1):2-5, février 1984.
21. Sayre M.R., Lucid E.J. Management of varicella-zoster virus-exposed hospital employees. *Ann. of Emergency medicine* 16:421-424, 4 avril 1987.
22. Asano Y., Iwayama S., Miyata T., Yazaki T., Ozaki T., Tsuzuki K., Ito S., Takahashi M. Spread of varicella in hospitalized children having no direct contact with and indicator zoster case and its prevention by a live vaccine. *Biken Journal* 23:157-161, 1980.
23. Ferson M.J., Bell S.M., Robertson P.W. Determination and importance of varicella immune status of nursing staff in a children's hospital. *J of hospital infection* 15:347-351, 1990.
24. Takahashi M., Otsuka T., Okuno Y., Asano Y., Yazaki T., Isomura S. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 30 nov. 1974: 1288-1290.
25. Krasinski K., Holzman R.S., LaCouture R., Florman A. Hospital experience with varicella-zoster virus. *Infection control* 7(6):312-316, 1986.
26. Haiduven-Griffiths D., Fecko H. Varicella in hospital personnel: a challenge for the infection control practitioner. *Am.J. inf. control* 15(5):207-211, octobre 1987.
27. McKinney W.P., Horowitz M.M., Battiola R.J. Susceptibility of hospital-based health care personnel to varicella-zoster virus infections. *Am J inf control* 17(1):26-30, février 1989.
28. Josephson A., Karanfil L., Gombert M.E. Strategies for the management of varicella-susceptible healthcare workers after a known exposure. *Infect control hosp epidemiol* 11(6):309-313, 1990.
29. Nettleman M.D., Schmid M. Controlling varicella in the healthcare setting: the cost effectiveness of using varicella vaccine in healthcare workers. *Infect control hosp epidemiol* 18:504-508, juillet 1997.

30. Preblud S.R. Nosocomial varicella: worth preventing, but how ? *Am J Pub Health* 78(1):13-15, janvier 1988.
31. Hope-Simpson R.E. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc. Royal Soc of Med.* 58:9-20, janvier 1965.
32. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics(AAP).Recommendations use of live attenuated varicella vaccine. *Pediatrics* 95(5):791-796, mai 1995.
33. Varughese P. Chickenpox in Canada 1924-1987. *CMAJ* 138:133-134, 15 janvier 1988.
34. Bogger-Goren S., Baba K., Hurley P., Yabuuchi H., Takahashi M., Ogra P.L. Antibody response du varicella-zoster virus after natural or vaccine-induced infection. *JID* 146(2):260-265, août 1982.
35. Tsolia M., Gershon A.A., Steinberg S.P., Gelb L. Live attenuated varicella vaccine: evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. *J of Ped* 116(2):184-189, février 1990.
36. Takahashi M., Kamiya H., Baba K., Asano Y., Ozaki Y., Horiuchi K. Clinical experience with Oka live varicella vaccine in Japan. *Postgraduate Med J* 61(suppl.4):61-67, 1985.
37. Asano Y., Suga S., Yoshikawa T., Kobayashi I., Yazaki T., Shibata M., Tsuzuki K., Ito S. Experience and reason: twenty-year follow-up of protective immunity of the Oka strain live varicella vaccine. *Pediatrics* 94(4):524-526, octobre 1994.
38. Ecevit S. Bujukpamu K. Kandra G. Senior B. Veda S. Oka strain live varicella vaccine in children with cancer. *Ped Inf Dis J* 15(2):169-170, février 1996.
39. White C.J., Kuter B.J., Hildebrand C.S., Isganitis K.L., Matthews H., Miller W.J., Provost P.J., Ellis R.W., Gerety R.J., Calandra G.B. Varicella vaccine (Varivax md) in healthy children and adolescents: results from clinical trials 1987-1989. *Pediatrics* 87(5):604-610, mai 1991.

40. Weibel R.E., Neff B.J., Kuter B.J., Guess H.A., Rothenberger C.A., Fitzgerald A.J., Connor K.A., McLean A.A., Hilleman M.R., Buynak E.B., Scolnick E.M. Live attenuated varicella virus vaccine: efficacy trial in healthy children. *NEJM* 310(22):1409-1415, 31 mai 1984.
41. Weibel R.E., Kuter B.J., Neff B.J., Rothenberger C.A., Fitzgerald A.J., Connor K.A., Morton D., McLean A.A., Scolnick E.M. Live Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: further clinical and laboratory assesment. *JAMA* 254(17):2435-2439, 1 novembre 1985.
42. Arbeter A.M., Starr S.E., Preblud S.R., Ihara T., Paciorek P.M., Miller D.S., Zelson C.M., Proctor E.A., Plotkin S.A. Varicella vaccine trials in healthy children: a summary of comparative and follow-up studies. *AJDC*, 138:434-438. Mai 1984.
43. Johnson C.E., Shurin P.A., Fattlar D., Rome L.P., Kumar M.L. Live attenuated varicella vaccine in healthy 12 to 24 month-old children. *Pediatrics* 81(4):512-518, avril 1988.
44. Arbeter A.M., Starr S.E., Plotkin S.A. Varicella vaccine studies in healthy children and adults. *Pediatrics Suppl.* 1986:748-756.
45. Kuter B.J., Weibel R.E., Guess H.A., Matthews H., Morton D.H., Neff B.J., Provost P.J., Watson B.A., Starr S.E., Plotkin S.A. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a two-year efficacy study and seven-year follow-up studies. *Vaccine* 9:643-647, septembre 1991.
46. Johnson C.E., Stancin T., Fattlar D., Rome L.P., Kumar M.L. A long-term prospective study of varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics* 100(5):761-766, novembre 1997.
47. Gershon A.A., Steinberg S.P., LaRussa P., Ferrara A., Hammerschlag, M., Gelb L. Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine. *JID* 158(1):132-137, Juillet 1988.

48. Preblud S.R., Orenstein W.A., Koplan J.P., Bart K.J., Hinman A.R. A benefit-cost analysis of a childhood varicella vaccination programme. *Postgraduate Med J* 61(suppl 4):17-22, 1985.
49. Lieu T.A., Cochi S.L., Black S.B., Halloran M.E., Shinefield H.R., Holmes S.J., Wharton M., Washington A.E. Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA* 271(5):375-381, 2 février 1994.
50. Huse D.M., Cody Meissner H., Lacey M.J., Oster G. Childhood vaccination against chickenpox: an analysis of benefits and costs. *J of Pediatrics* 124:869-874, juin 1994.
51. CDC. Vaccine-related deaths among children-US 1997. *MMWR* 1998;47(18):365-368.
52. Shapiro E.D., LaRussa P.S. Vaccination for varicella: just do it! *JAMA* 278(18): 1529-1530, 12 novembre 1997.
53. Handysides S. The United States recommends immunisation against varicella for children. Should Europe? *Eurosurveillance weekly*, 13 novembre 1997.
54. Kuhn S, Davies HD, Jadavji T. Varicella zoster virus infections in Canadian children in the prevaccine era: a hospital-based study. *Can J Infect Dis* 1997;8(6): 323-328.
55. Boulianne N, Duval B, De Serres G, Gravel D, Massé R. Étude du taux d'incidence spécifique selon l'âge de la varicelle dans un groupe d'enfants âgés de 10 ans. Affiche présentée au VIIe symposium québécois en maladies infectieuses. Saint-Hyacinthe. Mai 1998.
56. Wharton M. The epidemiology of varicella-zoster virus infections. *Inf Dis Clin North Am* 1996; 10(3):571-581.
57. Ministère de la santé de la France. Épidémiologie des maladies transmissibles en médecine libérale: bilan du réseau sentinelle en 1996 - la varicelle. *Bull. épidém. hebd.* 1997, # 33.

58. Guess H.A., Broughton D.D., Melton III L.J., Kurland L.T. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study. *Pediatrics* 76(4):512-517, octobre 1985.
59. Laboratoire de lutte contre la maladie (LLCM). Santé Canada. Sommaire annuel des maladies à déclaration obligatoire - 1995. Rapport des maladies transmissibles au Canada, 1997 (suppl.): 40-41.
60. Yawn B.P., Yawn R.A., Lydick E. Community impact of childhood varicella infections. *J. of Pediatrics* 130(5):759-765, mai 1997.
61. Gershon AA, LaRussa P. Clinical trials in immunocompromised individuals. *Inf Dis Clin North America* 1996;10(3):583-594.
62. Dunkle L.M., Arvin A.M., Whitley R.J., Rotbart H.A., Feder jr. H.M., Feldman S., Gershon A.A., Levy M.L., Hayden G.F., McGuirt P.V., Harris J., Balfour H.H. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *NEJM* 325(22):1539-1544, 28 novembre 1991.
63. Asano Y., Yoshikawa T., Suga S., Kobayashi I., Nakashima T., Yazaki T., Ozaki T., Yamada A., Imanishi J. Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatrics* 92(2):219-222, août 1993.
64. Committee on Infectious Diseases (AAP). The use of oral acyclovir in otherwise healthy children with varicella. *Pediatrics* 91(3):674-676, mars 1993.
65. Balfour H.H. Intravenous acyclovir therapy for varicella in immunocompromised children. *J. of ped.* 104(1):134-136, janvier 1984.
66. Balfour H.H., Rotbart H.A., Feldman S., Dunkle L.M., Feder H.M., Prober C.G., Hayden G.F., Steinberg S., Whitley R.J., Goldberg L., McGuirt P.V. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents. *J. of Ped* 120(4 part 1): 627-633, avril 1992.
67. Prober C.G., Kirk L.E., Keeney R.E. Acyclovir therapy of chickenpox in immunosuppressed children-a collaborative study. *J of Ped* 101(4):622-625, octobre 1982.

68. Balfour H.H., Kelly J.M., Suarez C.S., Heussner R.C., Englund J.A., Crane D.D., McGuirt P.V., Clemmer A.F., Aeppli D.M. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. *J. of Ped* 116(4):633-639, avril 1990.
69. Wallace M.R., Bowler W.A., Murray N.B., Brodine S.K., Oldfield III E.C. Treatment of adult varicella with oral acyclovir: a randomized placebo-controlled study. *Ann int med* 117(5):358-363, 1 septembre 1992.
70. Ross A.H., Lenchner E., Reitman G. Modification of chickenpox in family contacts by administration of gamma globulin. *NEJM* 267(8):369-376, 23 août 1962.
71. Schmader K, George LK, Burchett BM. Racial differences in the occurrence of herpes zoster. *JID* 1995;171:701-704.
72. CDC. Varicella related deaths among adults - US - 1997. *MMWR* 1997;46:412-415.
73. Alkalay AL. Fetal varicella syndrome. *J Ped* 1987;
74. Gershon AA, La Russa P, Steinberg S. The protective effect of immunologic boosting against zoster: an analysis in leukemic children who were vaccinated against chickenpox. *JID* 1996; 173:450-453.
75. Takahashi M, Gershon AA. Chap. 44 - Live attenuated varicella vaccine in New generation vaccines (Levine M, Woodrow G, Kaper J, Cobon G), 2e éd. New York, Marcel Dekker, 1997. 1215 p. pp. 647-658).
76. Takahashi M. Vaccine development. *Inf Dis Clin N Am* 1996;10(3):469-488.
77. Laboratoires Merck Frosst. Monographie du vaccin Varivax (md). 1998.
78. Meurice F, De Bouver JL, Vandevoorde D, Woods S, Bogaerts H. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine (Oka/SB Bio) in healthy children. *JID* 1996;174 (Supp 3):S324-9.
79. Dennehy P.H., Saracen C.L., Peter G. Seroconversion rates to combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine of children with upper respiratory tract infection. *Pediatrics* 94(4):514-516, octobre 1994.

80. Gershon AA, LaRussa P. Varicella vaccine. *Pediatrics*, mars 1998:248-9.
81. Varis T, Vesikari T. Efficacy of high-titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children. *JID* 1996; 174 (Supp 3):S330-4.
82. Bernstein H.H., Rothstein E.P., Watson B.M., Reisinger K.S., Blatter M.M., Wellman C.O., Chartrand S.A., Cho I, Ngai A., White C.J. Clinical survey of natural varicella compared with breakthrough varicella after immunization with live attenuated Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics* 92(6):833-837, décembre 1993.
83. Watson B.M., Piercy S.A., Plotkin S.A., Starr S.E. Modified chickenpox in children immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics* 91(1):17-22, janvier 1993.
84. Johnson C.E., Kumar M.L., Rome L.P., Fattlar D.C., Stancin T. Varicella antibody persistence and reinfections six years post-vaccination. *Pediatric Research*, 31:165A, abstract 977, 1992.
85. Asano Y., Nagai T., Miyata T., Yazaki T., Ito S., Yamanishi K., Takahashi M. Long-term protective immunity of recipients of the Oka strain of live varicella vaccine. *Pediatrics* 75(4):667-671, avril 1985.
86. Arbeter A. Clinical trials of varicella vaccine in healthy adolescents and adults. *Inf Dis Clin N Am* 1996;10(3):609-615.
87. Kuter HJ, Ngai A, Patterson CM. Safety, tolerability and immunogenicity of two regimens of Oka/Merck varicella vaccine (Varivax) in healthy adolescents and adults. *Vaccine* 1995;13:967.
88. LaRussa P, Steinberg S, Gershon AA. Varicella vaccine for immunocompromised children: results of collaborative studies in the United States and Canada. *JID* 1996;174 (Supp 3):S320-3.

89. Izurieta H.S., Strebel P.M., Blake P.A. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. *JAMA* 278(18):1495-1499, 12 novembre 1997.
90. Asano Y. Varicella vaccine: the japanese experience. *JID* 1996; 174 (Supp 3):S310-3.
91. Jo White C. Clinical trials of varicella vaccine in healthy children. *Inf Dis Clin N Am* 1996;10(3):55-608.
92. Diaz P.S., Au D., Smith S., Amylon M., Link M., Smith S., Arvin A.M. Lack of transmission of the live attenuated varicella vaccine virus to immunocompromised children after immunization of their siblings. *Pediatrics* 87(2):166-170, février 1991.
93. Salzman M.B., Sharrar R.G., Steinberg S.P., LaRussa P. Transmission of varicella-vaccine virus from a healthy 12-month-old child to his pregnant mother. *J of Ped* 131(1) partie 1: 151-154, juillet 1997.
94. Hammerschlag MR, Gershon AA, Steinberg S. Herpes zoster in an adult recipient of live attenuated varicella vaccine. *JID* 1989; 160:535-537.
95. Halloran M.E., Cochi S.L., Lieu T.A., Wharton M., Fehrs L. Theoretical epidemiologic and morbidity effects of routine varicella immunization of preschool children in the United States. *Am J of Epid* 140(2):81-104, 15 juillet 1994.
96. Beutels P, Clara R, Tormans G, Van Doorslaer E, Van Damme P. Costs and benefits of routine varicella vaccination in german children. *JID* 1996; 174 (Supp 3):S335-341.
97. Lieu T.A., Finkler L.J., Sorel M.E., Black S.B., Shinefield H.R. Cost-effectiveness of varicella serotesting versus presumptive vaccination of school-age children and adolescents. *Pediatrics* 95(5):632-638, mai 1995.
98. Weber D.J., Rutala W.A., Parham C. Impact and costs of varicella prevention in a university hospital. *Am J Pub Health* 78(1):19-23, janvier 1988.

99. Tennenberg A.M., Brassard J.E., Van Lieu J., Drusin L.M. Varicella vaccination for healthcare workers at a university hospital: an analysis of costs and benefits. *Infection control and hospital epidemiology* 18(6):405-411, juin 1997.
100. Gray A.M., Fenn P., Weinberg J., Miller E., McGuire A. An economic analysis of varicella vaccination for health care workers. *Epidemiology and infection* 119:209-220, 1997.
101. Halloran ME. Epidemiologic effects of varicella vaccination. *Inf Dis Clin N Am* 1996;10(3):631-655.
102. CCNI. Déclaration supplémentaire sur l'élimination de la rougeole au Canada. *RMTC* 1996; 22(2):9-15.
103. Rivière M, Tretiak R, Levinton C, Fitzsimon C, Leclerc C. Economic benefits of a routine second dose of combined measles, mumps and rubella vaccine in Canada. *CJID* 1997;8(5):257-264.
104. Poulin M. Levée de la mesure d'exclusion des enfants atteints de varicelle en milieu de garde ou en milieu scolaire. Avis du directeur de la protection de la santé publique. *Le médecin du Québec* 1998;33(4):22.
105. Plotkin S.A. Varicella vaccine-commentary. *Ped* 1996;97(2):251-253.
106. Lavin A, Hurst PL, Lallier C, Plotkin SA. Questions about varicella vaccine. (3 lettres à l'éditeur et réponse de Plotkin.) *Ped* 1996; 97(2):1225-1226.
107. Shapiro ED, LaRussa PS. Vaccination for varicella - Just do it ! (éditorial). *JAMA* 1997;278(18):1529-30.
108. Spingarn RW, Benjamin JA. Universal vaccination against varicella (lettres à l'éditeur) et Cody Meissner H (réponse). *NEJM* 1998; 338(10):683-4.
109. Handysides S. The United States recommends immunisation against varicella for children. Should Europe ? *Eurosurveillance weekly*, 13 nov. 1997.
(<http://www.eurosurv.org>).

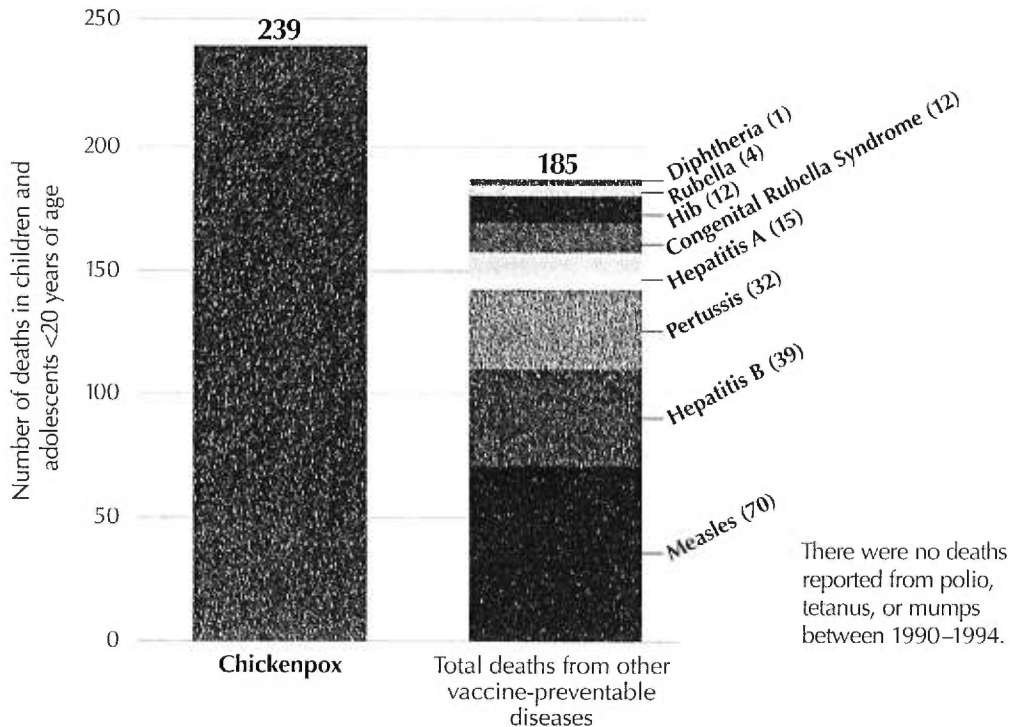
110. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, Thomson MA, Harvey P, Valentine A, Davies SE, Walker-Smith JA. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, nonspecific colitis and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998;351:637-41.
111. Rossion P. Hépatite B: les risques de la vaccination. *Science et vie* 967:80-84, avril 1998.
112. CDSC. MMR vaccine falls after adverse publicity. *Commun Dis Rep Wkly* 1998;8:41.
113. Gouvernement du Québec. MSSS. La politique de la santé et du bien-être. Direction des communications, Québec, 1992. 192 p.
114. Gouvernement du Québec. MSSS. Les priorités nationales de santé publique. Direction de la santé publique, Québec, 1997. 103 p.
115. Paquin L, Alain L, Duval B, Boulianne N. Maintien de la chaîne thermique lors du transport des produits immunisants au Québec - Rapport final. Centre de santé publique de Québec. Avril 1997. 50p.

Annexe

Universal childhood varicella
vaccination is recommended by
the ACIP, AAP, and AAFP^{2,*}

About 30% more children and adolescents
died from chickenpox than from all other diseases
combined for which vaccination is routinely recommended^{1,**}

Vaccine-preventable deaths in children between 1990–1994, United States¹



Severe secondary bacterial
skin infection

Complications of varicella result in about **9,300 hospitalizations annually²** and include secondary bacterial skin and soft tissue infections (mostly GABHS related), pneumonia, acute cerebellar ataxia, and encephalitis.^{3,4}

There are insufficient data to assess the rate of protection of VARIVAX against the serious complications of chickenpox (e.g., encephalitis, hepatitis, pneumonitis) and complications during pregnancy (e.g., congenital varicella syndrome).

As with any vaccine, vaccination with VARIVAX may not result in seroconversion in 100% of susceptible persons given the vaccine.

Please read the Brief Summary of the full Prescribing Information accompanying this advertisement.

VARIVAX[®]

[VARICELLA VIRUS VACCINE LIVE
(Oka/Merck)]

Chickenpox Can Be Serious—Treat It That Way

BRIEF SUMMARY

Please read the full Prescribing Information for complete details.

INDICATIONS AND USAGE

VARIVAX® (Varicella Virus Vaccine Live (Oka/Merck)) is indicated for vaccination against varicella in individuals 12 months of age and older.

evaccination

The duration of protection of VARIVAX is unknown at present and the need for booster doses is not defined. However, a boost in antibody levels has been observed in vaccinees following exposure to natural varicella as well as following a booster dose of VARIVAX administered four to six years post vaccination.

In a highly vaccinated population, immunity for some individuals may wane due to lack of exposure to natural varicella as a result of shifting epidemiology. Post-marketing surveillance studies are ongoing to evaluate the need and timing for booster vaccination.

Vaccination with VARIVAX may not result in protection of all healthy, susceptible children, adolescents, and adults (see CLINICAL PHARMACOLOGY section of the full Prescribing Information).

CONTRAINDICATIONS

A history of hypersensitivity to any component of the vaccine, including gelatin.

A history of anaphylactoid reaction to neomycin (each dose of reconstituted vaccine contains trace quantities of neomycin).

Individuals with blood dyscrasias, leukemia, lymphomas of any type, or other malignant neoplasms affecting the bone marrow or lymphatic systems.

Individuals receiving immunosuppressive therapy. Individuals who are on immunosuppressant drugs are more susceptible to infections than healthy individuals. Vaccination with live attenuated varicella vaccine can result in a more extensive vaccine-associated rash or disseminated disease in individuals on immunosuppressant doses of corticosteroids.

Individuals with primary and acquired immunodeficiency states, including those who are immunosuppressed in association with AIDS or other clinical manifestations of infection with human immunodeficiency virus; cellular immune deficiencies; and hypogammaglobulinemic and dysgammaglobulinemic states.

A family history of congenital or hereditary immunodeficiency, unless the immune competence of the potential vaccine recipient is demonstrated.

Active untreated tuberculosis.

Any febrile respiratory illness or other active febrile infection.

Pregnancy; the possible effects of the vaccine on fetal development are unknown at this time. However, natural varicella is known to sometimes cause fetal harm. If vaccination of postpubertal females is undertaken, pregnancy should be avoided for 3 months following vaccination (see PRECAUTIONS, Pregnancy).

WARNINGS

Children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in remission can receive the vaccine under an investigational protocol. More information is available by contacting the VARIVAX coordinating center, Bio-Pharm Clinical Services, Inc., 4 Valley Square, Blue Bell, PA 19422, (610) 283-3897.

PRECAUTIONS

General

Adequate treatment provisions, including epinephrine injection (1:1000), should be available for immediate use should an anaphylactoid reaction occur.

The duration of protection from varicella infection after vaccination with VARIVAX is unknown.

It is not known whether VARIVAX given immediately after exposure to natural varicella virus will prevent illness.

Vaccination should be deferred for at least 5 months following blood or plasma transfusions, or administration of immune globulin or varicella zoster immune globulin (VZIG).

Following administration of VARIVAX, any immune globulin, including VZIG, should not be given for 2 months thereafter unless its use outweighs the benefits of vaccination.

Vaccine recipients should avoid use of salicylates for 6 weeks after vaccination with VARIVAX as Reye's syndrome has been reported following the use of salicylates during natural varicella infection.

The safety and efficacy of VARIVAX have not been established in children and young adults who are known to be

infected with human immunodeficiency viruses but who do not have overt clinical manifestations of immunosuppression.

Care should be taken by the healthcare provider for safe and effective use of VARIVAX.

The healthcare provider should question the patient, parent, or guardian about reactions to a previous dose of VARIVAX or a similar product.

The healthcare provider should obtain the previous immunization history of the vaccinee.

VARIVAX should not be injected into a blood vessel.

Vaccination should be deferred in patients with a family history of congenital or hereditary immunodeficiency until the patient's own immune system has been evaluated.

A separate sterile needle and syringe should be used for administration of each dose of VARIVAX to prevent transfer of infectious diseases.

Needles should be disposed of properly and should not be recapped.

Transmission

Post-marketing experience suggests that transmission of vaccine virus may occur rarely between healthy vaccinees who develop a varicella-like rash and healthy susceptible contacts. Transmission of vaccine virus from vaccinees without a varicella-like rash has been reported but has not been confirmed.

Therefore, vaccine recipients should attempt to avoid, whenever possible, close association with susceptible high-risk individuals for up to six weeks. In circumstances where contact with high-risk individuals is unavoidable, the potential risk of transmission of vaccine virus should be weighed against the risk of acquiring and transmitting natural varicella virus. Susceptible high-risk individuals include:

- immunocompromised individuals
- pregnant women without documented history of chickenpox or laboratory evidence of prior infection
- newborn infants of mothers without documented history of chickenpox or laboratory evidence of prior infection

Information for Patients

The healthcare provider should inform the patient, parent, or guardian of the benefits and risks of vaccination.

Patients, parents, or guardians should be instructed to report any adverse reactions to their healthcare provider.

Pregnancy should be avoided for 3 months following vaccination.

Drug Interactions

See PRECAUTIONS, General, regarding the administration of immune globulins, salicylates, and transfusions.

Use with Other Vaccines

Results from clinical studies indicate that VARIVAX can be administered concomitantly with M-M-R® (Measles, Mumps, and Rubella Virus Vaccine Live).

Limited data from an experimental product containing varicella vaccine suggest that VARIVAX can be administered concomitantly with DTaP (diphtheria, tetanus, acellular pertussis) and Pedvax-HIB® (Haemophilus b Conjugate Vaccine (Meningococcal Protein Conjugate)) using separate sites and syringes (see CLINICAL PHARMACOLOGY, Studies With Other Vaccines in the full Prescribing Information). However, there are no data relating to simultaneous administration of VARIVAX with DTP or OPV.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

VARIVAX has not been evaluated for its carcinogenic or mutagenic potential, or its potential to impair fertility.

Pregnancy

Pregnancy Category C: Animal reproduction studies have not been conducted with VARIVAX. It is also not known whether VARIVAX can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. Therefore, VARIVAX should not be administered to pregnant females; furthermore, pregnancy should be avoided for 3 months following vaccination (see CONTRAINDICATIONS).

Nursing Mothers

It is not known whether varicella vaccine virus is secreted in human milk. Therefore, because some viruses are secreted in human milk, caution should be exercised if VARIVAX is administered to a nursing woman.

Pediatric Use

No clinical data are available on safety or efficacy of VARIVAX in children less than one year of age, and administration to infants under 12 months of age is not recommended.

ADVERSE REACTIONS

In clinical trials, VARIVAX was administered to 11,102 healthy children, adolescents, and adults. VARIVAX was generally well tolerated.

In children, adolescents, and adults followed for up to 42 days, the adverse effects most frequently reported were as follows: fever ($\geq 102^{\circ}\text{F}$ [39°C] oral in children and $\geq 100^{\circ}\text{F}$ [37.7°C] oral in adolescents and adults); injection site complaints (pain/soresness, swellings, and/or erythema, rash, pruritus, hematoma, induration, stiffness); and varicella-like rash (injection site and generalized).

In children, adolescents, and adults, adverse experiences reported at $\geq 1\%$ frequency included, without regard to causality, upper respiratory illness, cough, irritability/nervousness, fatigue, disturbed sleep, diarrhea, loss of appetite, vomiting, otitis, diaper rash/contact rash, headache, teething, malaise, abdominal pain, other rash, nausea, eye complaints, chills, lymphadenopathy, myalgia, stiff neck, arthralgia, lower respiratory illness, allergic reaction (including allergic rash, hives), constipation, itching, heat rash/prickly heat, eczema/dry skin, dermatitis, and cold/canker sore. In children, pneumonitis ($<1\%$) and febrile seizures ($<0.1\%$) have been reported rarely; a causal relationship has not been established. As with any vaccine, there is the possibility that broad use of the vaccine could reveal adverse reactions not observed in clinical trials.

The following additional adverse reactions have been reported since the vaccine has been marketed:

Body as a Whole

Anaphylaxis.

Hemic and Lymphatic System

Thrombocytopenia.

Nervous/Psychiatric

Encephalitis; Guillain-Barré syndrome; transverse myelitis; Bell's Palsy; ataxia; paresthesia.

Respiratory

Pharyngitis.

Skin

Stevens-Johnson syndrome; erythema multiforme; herpes zoster.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

FOR SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION

Do not inject intravenously.

Children 12 months to 12 years of age should receive a single 0.5 mL dose administered subcutaneously. Adolescents and adults 13 years of age and older should receive a 0.5 mL dose administered subcutaneously at elected date and a second 0.5 mL dose 4 to 8 weeks later.

VARIVAX SHOULD BE STORED FROZEN at an average temperature of -15°C ($+5^{\circ}\text{F}$) or colder until it is reconstituted for injection (see HOW SUPPLIED, Storage). Any freezer (e.g. chest, frost-free) that reliably maintains an average temperature of -15°C and has a separate sealed freezer door is acceptable for storing VARIVAX. The diluent should be stored separately at room temperature or in the refrigerator. IT IS RECOMMENDED THAT THE VACCINE BE ADMINISTERED IMMEDIATELY AFTER RECONSTITUTION, TO MINIMIZE LOSS OF POTENCY. DISCARD IF RECONSTITUTED VACCINE IS NOT USED WITHIN 30 MINUTES.

Do not freeze reconstituted vaccine.

Do not give immune globulin including Varicella Zoster Immune Globulin concurrently with VARIVAX (see also PRECAUTIONS).

HOW SUPPLIED

Storage

During shipment, to ensure that there is no loss of potency, the vaccine must be maintained at a temperature of -20°C (-4°F) or colder.

Before reconstitution, store the lyophilized vaccine in a freezer at an average temperature of -15°C ($+5^{\circ}\text{F}$) or colder. Any freezer (e.g. chest, frost-free) that reliably maintains an average temperature of -15°C and has a separate sealed freezer door is acceptable for storing VARIVAX.

VARIVAX may be stored at refrigerator temperature (2°C , 36°F) for up to 72 continuous hours prior to reconstitution. Vaccine stored at 2°C which is not used within 72 hours of removal from -15°C storage should be discarded.

References:

1. Data available upon request from Professional Services, Merck & Co., Inc., WP1-27, West Point, PA 19486. Please specify information package #DA-VVX4.
2. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), MMWR 45(RR-11):1-36, July 12, 1996.
3. Watson, B. and Haupt, R.M.: Varicella vaccine: Removing the roadblocks, Contemp. Pediatr. 14(5):2-11, May 1997.
4. Aebi, C., Ahmed, A., and Ramilo, O.: Bacterial complications of primary varicella in children, Clin. Infect. Dis. 23(4):698-705, October 1996.



Vaccine Division

*ACIP=Advisory Committee on Immunization Practices; AAP=American Academy of Pediatrics; AAFP=American Academy of Family Physicians

**Children and adolescents are defined as those individuals <20 years of age

Copyright © 1998 by Merck & Co., Inc. All rights reserved.

VARIVAX®

[VARICELLA VIRUS VACCINE LIVE (Oka/Merck)]

Chickenpox Can Be Serious—Treat It That Way

981991(1)(905)-VRV
BRIEF SUMMARY 05